

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik IV
der Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. Martin Reincke

Diarrhoe-assoziierte Erreger bei ambulanten Hämodialysepatienten

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Christina Geiger
aus München
2017

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilian-Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Holger Schmid

Mitberichterstatter: PD Dr. med. Stephan Lederer

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 21.12.2017

Meiner Familie

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	1
1 Einleitung	3
1.1 Diarrhoen: Allgemeine Definition	3
1.2 Diarrhoe bei Dialysepatienten	4
1.3 Diarrhoe-assoziierte Erreger	5
1.4 Clostridium difficile (C. diff)	6
1.4.1 Mikrobiologie und Epidemiologie	6
1.4.2 Klinik, Diagnostik und Therapie einer C. diff-assoziierten Diarrhoe	7
1.4.3 Aktuelle Situation: CDI Inzidenz und Epidemiologie	12
1.5 Norovirus	13
1.5.1 Mikrobiologie und Epidemiologie	13
1.5.2 Klinik, Diagnostik und Therapie einer Norovirus-Infektion	13
1.5.3 Aktuelle Situation: Inzidenz und Epidemiologie von Norovirus	14
2 Fragestellung	16
2.1.1 Erregerspektrum Diarrhoe-assoziiierter Infektionen und Inzidenz der häufigsten Erreger	16
2.1.2 Risikoprofil und Komorbiditätsindex der ambulanten Hämodialysepatienten für Infektionen mit C. diff und Norovirus	16
2.1.3 Verlauf und Prognose von Infektionen mit C. diff und Norovirus bei ambulanten Hämodialysepatienten	16
3 Patienten und Methoden	18
3.1 Patientenkollektiv und Studiendesign	18
3.2 Einteilung des Patientenkollektivs	19
3.2.1 Einteilung in Kohorten und Untergruppen	19
3.2.2 Bildung von Vergleichskollektiven	19
3.3 Mikrobiologische Diagnostik	20
3.4 Klinische und laborchemische Parameter	20
3.4.1 Demographische Parameter	21
3.4.2 Komorbiditäten und Vorerkrankungen	21
3.4.3 Charlson-Komorbiditätsindex und altersadjustierter CCI	21
3.4.4 Laborparameter	23
3.4.5 Medikation	23
3.4.6 Andere Parameter	24
3.5 Statistik	25
3.5.1 Angewandte statistische Tests	25
4 Ergebnisse	26
4.1 Erreger-assoziierte Diarrhoen: Gesamtergebnis	26
4.1.1 Inzidenz der Infektionen	27
4.1.2 Patientenzahlen der Kohorten und Untergruppen	27
4.1.3 Mehrfachinfektionen, Doppelinfektionen und Rezidive	28
4.1.4 Zusammensetzung der Vergleichskollektive	29
4.1.5 Komorbiditäten und Vorerkrankungen	30
4.1.6 Charlson-Komorbiditätsindex und altersadjustierter CCI	32
4.1.7 Hospitalisierung und Tod	32
4.2 Clostridium difficile-assoziierte Diarrhoe	33
4.2.1 Demographische Parameter	35
4.2.2 Komorbiditäten und Vorerkrankungen	36

4.2.3	Charlson-Komorbiditätsindex und altersadjustierter CCI	36
4.2.4	Laborwerte	36
4.2.5	Medikation	37
4.2.6	Andere Parameter	37
4.2.7	Analyse zur Mortalität	38
4.2.8	Kaplan-Meier-Überlebenskurven	40
4.3	Clostridium difficile-Rezidive	41
4.3.1	Klinische Parameter	41
4.3.2	Überlebenskurve der C. diff Rezidiv Patienten	43
4.4	Norovirus-assoziierte Diarrhoe	45
4.4.1	Demographische Parameter	47
4.4.2	Komorbiditäten und Vorerkrankungen	47
4.4.3	Charlson-Komorbiditätsindex und altersadjustierter CCI	47
4.4.4	Laborparameter	47
4.4.5	Medikation	47
4.4.6	Andere Parameter	47
4.4.7	Analyse zur Mortalität	48
4.4.8	Überlebenskurven des Norovirus-Kollektivs	49
5	Diskussion	50
5.1	Interpretation der Ergebnisse	50
5.1.1	Inzidenzen	50
5.1.2	Klinische und laborchemische Parameter des Clostridium-Kollektivs	51
5.1.3	Klinische und laborchemische Parameter des Norovirus-Kollektivs	58
5.1.4	Mortalität des Clostridium- und des Norovirus-Kollektivs	60
5.2	Limitationen der Studie	63
6	Zusammenfassung	65
7	Literaturverzeichnis	67

ANHANG

Tabellenverzeichnis
Abbildungsverzeichnis
Abkürzungsverzeichnis
Danksagung
Curriculum Vitae
Eidesstattliche Erklärung

1 Einleitung

1.1 Diarrhoen: Allgemeine Definition

Diarrhoe ist definiert als Symptom mit mehr als drei flüssigen Stuhlgängen, mit einem Gewicht über 200 Gramm pro Tag oder einer verminderten oder wässrigen Stuhlkonsistenz (Lankisch, Mahlke et al. 2006). Man unterscheidet die akute von der chronischen bzw. persistierenden Diarrhoe.

Als akute Diarrhoe wird eine Symptomatik bezeichnet, die nicht länger als zwei bis drei Wochen andauert. Sie kann entzündlicher oder nicht-entzündlicher Genese sein. Die entzündliche Diarrhoe ist invasiv und beschädigt direkt die Darmschleimhaut distaler Dünndarmabschnitte und des Kolons durch eine lokale Entzündungsreaktion. Die nicht-entzündliche Diarrhoe wird im oberen Dünndarmabschnitt durch eine gesteigerte Sekretion von Ionen und Wasser verursacht und ist vorwiegend durch wässrige Stuhlgänge charakterisiert (Vogelmann 2010).

Als chronische Diarrhoe wird jede Symptomatik bezeichnet, die länger als drei Wochen besteht. Pathophysiologisch kann zwischen osmotischer, sekretorischer, entzündlicher oder motilitätsbedingter Form unterschieden werden. Mischformen liegen bei komplexeren Krankheitsbildern wie Morbus Crohn, Strahlenenterokolitis oder einheimischer Sprue vor (Füeßl 2005, Lankisch, Mahlke et al. 2006).

Die Inzidenzen der Infektionskrankheiten des Magen-Darm-Traktes in Deutschland haben sich im Zeitraum zwischen 2000 und 2011 verdoppelt. Im Jahr 2011 wurden 282.199 Patienten aufgrund von akuten infektiösen Gastroenteritiden stationär behandelt (Jansen, Ebert et al. 2014, Stallmach, Hagel et al. 2015).

1.2 Diarrhoe bei Dialysepatienten

Ergebnissen des Deutschen Erwachsenen-Gesundheits-Survey 2008-2011 (= DEGS1) zufolge gibt es etwa 80.000 Patienten mit Hämo- oder Peritonealdialysetherapie in Deutschland (Girndt, Trocchi et al. 2016).

Tabelle 1 zeigt die Anzahl der Dialysepatienten in Deutschland zwischen 1997 und 2013:

Dialyseart	Jahr				
	1997	2000	2005	2006	2013
Hämodialysepatienten	42.131	50.081	60.411	63.307	77.876
Peritonealdialysepatienten	2.944	2.515	3.016	3.201	3.759

Tabelle 1: Anzahl der Dialysepatienten in Deutschland von 1997 bis 2013, nach Angaben der Gesundheitsberichterstattung des Bundes (Gesundheitsberichterstattung des Bundes 2006, Gesundheitsberichterstattung des Bundes 2013)

Die Zahl der Patienten mit Niereninsuffizienz und Dialysetherapie stieg in Deutschland im Zeitraum zwischen 1997 und 2013 kontinuierlich an (Gesundheitsberichterstattung des Bundes 2006, Moeller, Heidenreich et al. 2007, Gesundheitsberichterstattung des Bundes 2013). Die beiden häufigsten Ursachen die zur terminalen Niereninsuffizienz führen sind die diabetische Nephropathie (ca. 35 %) und die vaskuläre Nephropathie (ca. 23 %). Diese Erkrankungen wiederum entstehen als Folge von Diabetes mellitus Typ 2, arterieller Hypertonie und/oder Arteriosklerose (Moeller, Heidenreich et al. 2007). Die Inzidenz für Diabetes mellitus Typ 2 hat sich in den letzten drei Jahrzehnten verdoppelt. Dies trägt zur stetigen Zunahme der Dialysepatienten, vor allem bei den über 65-jährigen Patienten, bei (Frei and Schober-Halstenberg 2006, Heidemann, Du et al. 2013).

Infektiös-bedingte Durchfallerkrankungen treten bei Dialysepatienten aufgrund ihrer Immunschwäche schneller und schwerwiegender auf als bei gesunden Menschen. Bei einer Infektion kommt es bei niereninsuffizienten Patienten zu keiner adäquaten Immunantwort (Phatharacharukul, Thongprayoon et al. 2015). Die Urämie der Dialysepatienten beeinträchtigt die Anzahl und Funktion der Lymphozyten. Die zelluläre Immunantwort ist dadurch geschwächt (Betjes 2013). Bei Hämodialysepatienten sind vor allem die CD8 zytotoxischen T-Lymphozyten in ihrer Funktion – der Bekämpfung infizierter Zellen im Körper – eingeschränkt. Auch die humorale Abwehr, d. h. die Antikörper-Produktion der B-Lymphozyten, ist bei Dialysepatienten

reduziert (Eleftheriadis, Antoniadis et al. 2007, Mettang and Kuhlmann 2015). Todesfälle bedingt durch Infektionen (ca. 16 %) sind nach kardiovaskulären Erkrankungen die zweithäufigste Todesursache bei Hämodialysepatienten (Himmelfarb and Ikizler 2010).

Eine inadäquate Immunantwort und eine Störung der normalen Darmflora sind die beiden wichtigsten Risikofaktoren für eine rezidivierende Infektion mit *Clostridium difficile* (Johnson 2009). Beide Faktoren – Immunschwäche und eine gestörte Darmflora, vor allem durch Antibiotika-Einnahme – sind bei Hämodialysepatienten besonders häufig gegeben.

1.3 Diarrhoe-assoziierte Erreger

Die akute infektiöse Diarrhoe wird vorrangig durch Bakterien oder Viren ausgelöst. Seltener verursachen auch Parasiten Durchfallerkrankungen (Ortega and Rampini 2013, Stallmach, Hagel et al. 2015).

Tabelle 2 zeigt eine Übersicht über die häufigsten bakteriellen, viralen und parasitären Durchfallerreger mit Angabe der dokumentierten Erkrankungsfälle in Deutschland im Jahr 2014:

<i>bakteriell</i>	<i>viral</i>	<i>parasitär</i>
Campylobacter (70.972)	Norovirus (75.040)	Giardia lamblia (4.019)
Salmonella (16.222)	Rotavirus (32.399)	Cryptosporidium (1.725)
Escherichia coli (8.415)	Influenzavirus (7.508)	
Yersinia enterocolitica (2.485)		
Clostridium difficile (1.715*)		
EHEC (1.650)		
Shigella (552)		

Tabelle 2: Häufigste bakterielle, virale und parasitäre Durchfallerreger in Deutschland, in Klammern: Erkrankungsfälle im Jahr 2014/ * Schwer verlaufende Clostridium-difficile-Infektionen 2013 (Robert-Koch-Institut 2014, Robert-Koch-Institut 2014)

Die Norovirus-Gastroenteritis ist mit 75.040 laborbestätigten Erkrankungsfällen im Jahr 2014 die häufigste aller meldepflichtiger Erkrankungen in Deutschland (Robert-Koch-Institut 2015). Norovirus wird als die häufigste nicht-bakteriell bedingte Ursache für Gastroenteritiden weltweit beschrieben (Durisch and Mueller 2014, Kaufman, Green et al. 2014).

Der Erreger *Clostridium difficile* ist die häufigste Ursache für eine im Krankenhaus erworbene infektiöse Diarrhoe. 25 % aller nosokomialen Diarrhoen werden durch eine Infektion mit *Clostridium difficile* verursacht (Rupnik, Wilcox et al. 2009, Cohen,

Gerding et al. 2010, Weis and Grimm 2011, Lübbert, John et al. 2014). Aktuelle Schätzungen gehen davon aus, dass in den Vereinigten Staaten jedes Jahr mindestens 15.000 Patienten durch eine Infektion mit *Clostridium difficile* sterben (Rupnik, Wilcox et al. 2009).

Während Aufenthalt in den Tropen kommt es bei etwa einem Drittel der Reisenden in Hochrisikogebieten – also Ländern mit geringen hygienischen Standards – zur sogenannten Reisediarrhoe (Weinke and Liebold 2014). Meistens handelt es sich dabei um bakterielle Durchfallerkrankungen, die in der Regel nach drei bis fünf Tagen sistieren (Stallmach, Hagel et al. 2015). Die häufigsten Erreger sind *Escherichia coli*, *Campylobacter*, *Salmonella* und *Shigella*. Länger anhaltende, chronische Durchfälle bei Reiserückkehrern sind oft ein Hinweis für parasitäre Infektionen mit *Entamoeba histolytica* oder *Giardia lamblia* (Weinke and Liebold 2014, Stallmach, Hagel et al. 2015).

1.4 *Clostridium difficile* (C. diff)

1.4.1 Mikrobiologie und Epidemiologie

Clostridium difficile (= C. diff) ist ein anaerobes, gram-positives, sporen- und toxinproduzierendes Bakterium. 1935 beschrieben Hall und O'Toole diesen Erreger nach Untersuchungen der Darmflora von gesunden Säuglingen (Hall and O'Toole 1935). 1978 entdeckte Bartlett, dass C. diff die Antibiotika-assoziierte Pseudomembranöse Kolitis verursacht (Bartlett, Chang et al. 1978).

C. diff produziert zwei Toxine, Toxin A (Enterotoxin) und Toxin B (Cytotoxin), welche an intestinale Rezeptoren binden und damit Inflammation und Diarrhoe auslösen. Als Spore kann C. diff das saure Milieu im Magen des Menschen überleben. Die Sporen wandeln sich im Darm zu vegetativen Zellen um. Diese vermehren sich und produzieren Toxin A und B. Die Toxine verursachen eine erhöhte Permeabilität der Blutgefäße, indem sie die Tight Junctions zwischen den Zellen öffnen. Außerdem führen beide Toxine zur Ausschüttung von Tumornekrosefaktor und proinflammatorischen Interleukinen, welche den Prozess der Inflammation und die Bildung einer Pseudomembran unterstützen (Poutanen and Simor 2004).

Der C. diff Ribotyp 027 ist eine besonders virulente Variante des Bakteriums. Er wird auch als Typ B1/NAP1 bezeichnet. Dieser Subtyp hat eine 18bp Deletion im tcdC-Gen und produziert ein zusätzliches binäres Toxin. Durch die Deletion können mehr Toxine ausgeschüttet werden. Die Schwere einer C. diff-Infektion (= CDI) verursacht durch Ribotyp 027 scheint mit dem Vorhandensein des binären Toxins zu korrelieren (McDonald, Killgore et al. 2005) .

Der Übertragungsweg einer CDI erfolgt fäkal-oral. Die Ansteckung findet über Oberflächen, Hautkontakte, Kleidungskontakte etc. statt. Die Infektion kann auch über asymptomatische Patienten übertragen werden, da diese ebenfalls Sporen ausscheiden. Die Sporen können bis zu sechs Monate auf Flächen nachgewiesen werden und sind gegen viele herkömmliche Desinfektionsmittel resistent. Zur Prävention und Kontrolle von CDI-Ausbrüchen ist eine strikte Einhaltung von Hygienemaßnahmen, wie die Anwendung adäquater sporizider Flächendesinfektionsmittel (z.B. Dismozon® plus oder Perform® auf Basis von Peroxidverbindungen), das Tragen von Einmalhandschuhen und das Händewaschen mit Seife bei Putz- und Pflegepersonal, wichtig (Kuijper, Coignard et al. 2006, Büttgen, Gebel et al. 2008, Kampf 2008, Eser, Thalhammer et al. 2012).

Die CDI wird überwiegend nosokomial erworben. Eine nosokomiale Infektion wird definiert als das Auftreten der Symptomatik im Zeitraum zwischen 48 Stunden nach Aufnahme und 4 Wochen nach Entlassung aus dem Krankenhaus.

Eine ambulant erworbene CDI ist definiert als Symptomatik, welche außerhalb des Krankenhauses erworben wurde. Außerdem gilt die CDI als ambulant erworben, wenn bereits innerhalb der ersten 48 Stunden nach Krankenhausaufnahme die Symptome beginnen, wobei kein Krankenhausaufenthalt in den letzten 12 Wochen stattgefunden haben darf (Robert-Koch-Institut 2016).

1.4.2 Klinik, Diagnostik und Therapie einer C. diff-assozierten Diarrhoe

Wässriger und übelriechender Durchfall ist das Hauptsymptom einer C. diff-assozierten Diarrhoe (= CDAD). Begleitet wird dies oft von abdominellen Schmerzen und systemischen Symptomen wie Fieber, Appetitlosigkeit, Übelkeit und Unwohlsein. Komplikationen einer CDAD sind Ileus, Darmperforation, Sepsis, pseudomembranöse Kolitis und toxisches Megakolon (Fekety, McFarland et al. 1997).

Schwer erkrankte Patienten leiden nur selten an dem Symptom Diarrhoe. Bei diesen Patienten ist der Darm bereits durch die toxischen Vorgänge dilatiert – ein toxisches Megakolon hat sich gebildet. Die Mortalität eines toxischen Megakolons ist sehr hoch, sie liegt bei 24 % bis 38 % (Poutanen and Simor 2004). Durch den fehlenden Muskeltonus des Darmes kann ein paralytischer Ileus entstehen.

Tabelle 3 zeigt die Kriterien für eine schwere CDI nach Definition des Robert-Koch-Instituts:

<i>Eine schwere C. diff-Infektion liegt vor, wenn mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt ist:</i>	
1)	Aufnahme des Patienten in eine medizinische Einrichtung zur Behandlung einer ambulant erworbenen C. diff-Infektion
2)	Verlegung auf Intensivstation wegen Verschlechterung des Zustandes
3)	Chirurgische Intervention bei toxischem Megakolon, Darmperforation oder wiederkehrender Kolitis
4)	Versterben nach weniger als 30 Tagen nach Diagnosestellung einer CDI – die CDI war unter anderem auch eine Ursache für den Tod

Tabelle 3: Kriterien für eine schwere CDI ,modifiziert nach RKI,
Ratgeber für Ärzte – Clostridium difficile (Robert-Koch-Institut 2016)

Liegen beim Patienten klinische Symptome vor, die eine CDAD vermuten lassen, sollte eine Stuhlprobe zur mikrobiologischen Untersuchung ins Labor gesendet werden. Als Screening-Methode dient ein Glutamat-Dehydrogenase-Antigen-Enzymimmunoassay (= GDH-Ag-EIA). Bei positivem GDH-Ag-EIA wird ein Toxinnachweis mittels Enzymimmunoassay (= EIA) durchgeführt. Bei negativem GDH-Ag-EIA, wird zunächst eine Kultur angelegt und dann ein Toxin-Nachweis angefertigt. Ein positives Laborergebnis ist hinweisend aber nicht beweisend. Die Diagnose CDAD wird aufgrund der Kombination aus Symptomatik und Mikrobiologie gestellt. Bei Verdacht auf ein falsch negatives C. diff-Ergebnis kann eine Sigmoidoskopie zum Nachweis typischer Pseudomembranen ergänzt werden (Nürnberg, Schick et al. 2012, Robert-Koch-Institut 2016).

Abbildung 1 zeigt einen Algorithmus für den Nachweis von C. diff:

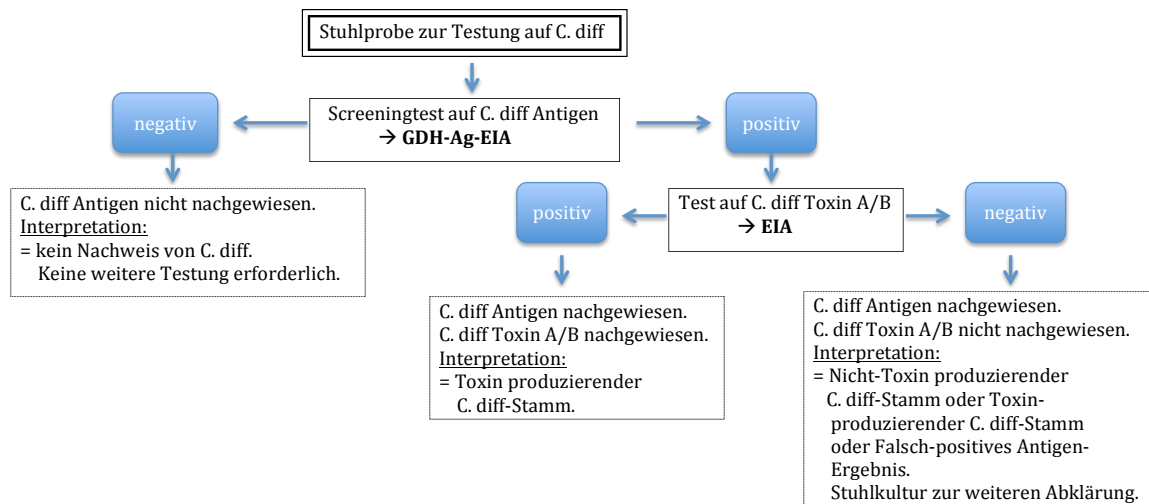


Abbildung 1: Algorithmus für den Nachweis von C. diff, modifiziert nach Fenner et al. 2008, Journal of Clinical Microbiology (Fenner, Widmer et al. 2008)

Als bedeutendster Risikofaktor für eine C. diff-Infektion gilt eine Antibiotika-Einnahme. Die Einnahme der sogenannten 4 C-Antibiotika gilt als besonders riskant [Cephalosporine, Chinolone, Clindamycin, Clarithromycin (und alle anderen Makrolide), und/oder Coamoxiclav] (Lübbert, John et al. 2014). Hauptrisikogruppe für eine Infektion mit *Clostridium difficile* sind ältere Patienten nach vorausgegangener Antibiotikatherapie (Rupnik, Wilcox et al. 2009). Neben höherem Alter (über 65 Jahre) und Antibiotikatherapie sind Krankenhausaufenthalte, schwere Grunderkrankungen, Einnahme von Protonenpumpeninhibitoren, Einnahme von nicht-steroidalen Entzündungshemmern, künstliche Ernährung über Magensonde, abdominalchirurgische Eingriffe, Adipositas, Chemotherapie und hämatopoetische Stammzelltransplantation weitere in der Literatur beschriebene Risikofaktoren (Elliott, Chang et al. 2007, LaMont 2016).

Bei einer Antibiotika-induzierten CDI ist die primäre Therapie das sofortige Absetzen des auslösenden Antibiotikums. Bei 15–23 % der symptomatischen Patienten führt diese Maßnahme bereits nach zwei bis drei Tagen zum Sistieren der Diarrhoe (Kist 2007). Falls die Symptomatik schwer ist, es sich um ältere Patienten handelt oder die Antibiotikatherapie aus klinischer Sicht nicht abgebrochen werden kann, ist die Therapie der 1. Wahl Metronidazol (4 x 250 mg oder 3 x 500 mg p.o. / i.v. täglich, Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz (= DANI): GFR < 10 ml/min → maximal 1 g täglich) über 10 bis 14 Tage. Vancomycin (4 x 125 mg p.o. täglich/ 1 g i.v. alle 12 Stunden über 10 bis 14 Tage, Dosisanpassung bei Hämodialysepatienten: Einmalgabe von 1 g i.v., nach 3 Tagen Spiegelbestimmung) wird bei besonders

schweren Krankheitsverläufen sowie bei Schwangeren und Kindern unter 10 Jahren empfohlen. Ist der Zustand des Patienten lebensbedrohlich sollte stets eine Kombination aus Metronidazol und Vancomycin gegeben werden (Gerding, Muto et al. 2008).

In der hier vorliegenden Studie wurden betroffene ambulante Hämodialysepatienten initial mit Metronidazol (4 x 250 mg p.o. täglich über 10 bis 14 Tage) behandelt. Bei schweren Verläufen oder Rezidiven wurde mit Vancomycin Enterocaps (500 mg bis 2 g p.o. täglich (in 3 bis 4 Einzelgaben) über 7 bis 10 Tage) therapiert.

Ein chirurgischer Eingriff wie z.B. eine Kolektomie mit Ileostoma-Anlage kann bei schweren und lebensbedrohlichen Verlaufsformen der CDI erforderlich werden. Auch die fäkale Mikrobiota-Transplantation hat in den letzten Jahren immer mehr an Beachtung als effektive Therapieoption der schweren und rezidivierenden CDI gewonnen (Biedermann and Rogler 2014).

Beim ersten Rezidiv einer CDI gilt als allgemeine Therapie-Empfehlung zunächst das initiale Therapieschema oder ein Therapieversuch mit Fidaxomicin (2 x 200 mg p.o. täglich über 10 Tage (keine Dosiseinschränkung bei Hämodialysepatienten)). Beim zweiten Rezidiv wird Vancomycin in ausschleichender Dosis für 6 bis 7 Wochen empfohlen oder alternativ Fidaxomicin (2 x 200 mg p.o. täglich über 10 Tage) (Cornely, Miller et al. 2012, D'Agostino, Collins et al. 2014). Das Makrozyklin Fidaxomicin kam erst 2013 auf den Markt und wurde deshalb in der vorliegenden Studie nicht zur Therapie einer CDI verwendet.

Tabelle 4 zeigt eine Übersicht über das Therapieschema einer CDI:

Therapieschema der <i>C. diff</i>-Infektion	
Primärer Therapieversuch	Absetzen des auslösenden Antibiotikums
1. Wahl bei mildem bis moderatem Verlauf	Metronidazol 4 x 250 mg oder 3 x 500 mg p.o. / i.v. täglich über 10 bis 14 Tage, DANI: GFR < 10 ml/min → max. 1 g täglich
1. Wahl bei schwerem Verlauf, Schwangeren und Kindern	- Vancomycin 4 x 125 mg p.o. täglich / 1 g i.v. alle 12 Stunden über 10 bis 14 Tage, Dosisanpassung bei Hämodialysepatienten: Einmalgabe von 1 g i.v., nach 3 Tagen Spiegelkontrolle - Vancomycin Enterocaps 500 mg bis 2 g p.o. täglich (in 3 bis 4 Einzelgaben) über 7 bis 10 Tage, keine Dosiseinschränkung bei Hämodialysepatienten
Bei lebensbedrohlichem Verlauf	Kombination aus Metronidazol und Vancomycin über 14 Tage, evtl. auch chirurgischer Eingriff
Erstes frühes Rezidiv (≤ 45 Tage nach der ersten Episode der CDI (Do, Fridkin et al. 1998))	Wiederholen des initialen Therapieschemas oder alternativ Fidaxomicin 2 x 200 mg p.o. täglich über 10 Tage, keine Dosiseinschränkung bei Hämodialysepatienten
Zweites Rezidiv	Vancomycin in ausschleichender Dosis für 6 bis 7 Wochen oder alternativ Fidaxomicin 2 x 200 mg p.o. täglich über 10 Tage
Spätes Rezidiv (> 45 Tage nach der ersten Episode der CDI (Do, Fridkin et al. 1998))	Fidaxomicin 2 x 200 mg p.o. täglich über 10 Tage falls vorher noch nicht verwendet oder Versuch einer fäkalen Mikrobiota-Transplantation

Tabelle 4: Therapieschema der *C. diff*-Infektion,
modifiziert nach Empfehlung des RKI und UpToDate (Kelly and LaMont 2014, Robert-Koch-Institut 2016)
DANI = Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz, GFR = Glomeruläre Filtrationsrate in ml/min,
p.o. = per os Einnahme, i.v. = intravenöse Gabe

1.4.3 Aktuelle Situation: CDI Inzidenz und Epidemiologie

Die Inzidenz der CDI sowie auch der Schweregrad der Erkrankung haben weltweit seit 2003 zugenommen (Kuijper, Coignard et al. 2006). In Deutschland war zwischen den Jahren 2000 und 2004 ein Anstieg von sieben auf 39 Fälle mit CDIs pro 100.000 stationäre Patienten zu beobachten. Zwischen 2004 und 2006 hat sich diese Zahl der CDI Fälle nochmals verdoppelt (Vonberg, Schwab et al. 2007, Robert-Koch-Institut 2008). Im Jahr 2012 wurden 798 schwere Krankheitsfälle mit *C. diff* gemeldet, davon verstarben 502 Patienten, also insgesamt 63 %. Unter den verstorbenen Patienten waren nur 4% der Patienten unter 60 Jahre alt (Robert-Koch-Institut 2013).

Der Häufigkeitsgipfel der schweren Erkrankung mit *C. diff* ist bei den über 79-Jährigen zu beobachten. Ein signifikanter geschlechtsspezifischer Unterschied wird nicht beschrieben (Robert-Koch-Institut 2014).

Abbildung 2 zeigt die stetig wachsende Zahl der schweren Krankheitsfälle durch eine CDI in Deutschland von 2008 bis 2013:

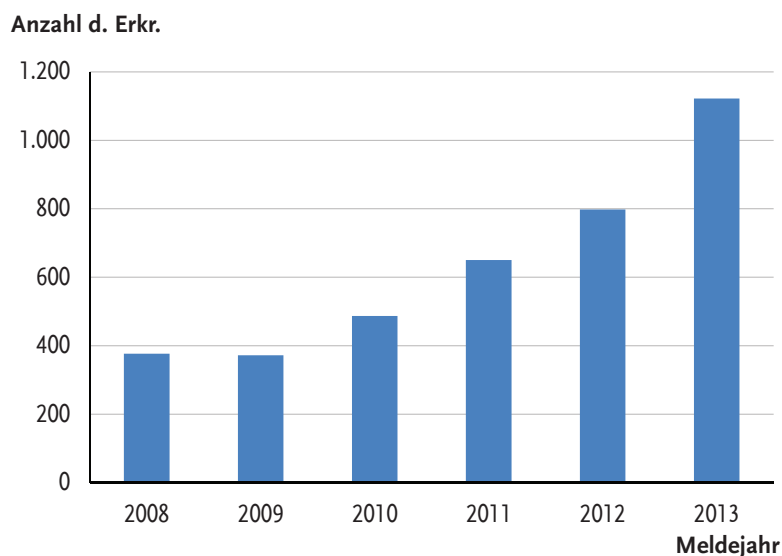


Abbildung 2: Übermittelte laborbestätigte *C. diff*-Infektionen mit schwerem Verlauf nach Meldejahr (ohne Sachsen), 2008–2013 (Robert-Koch-Institut 2014)

Aktuelle Studien berichten, dass auch die Inzidenz für die ambulant erworbene CDI immer weiter steigt (Rupnik, Wilcox et al. 2009, Khanna, Pardi et al. 2012, Biedermann and Rogler 2014). Chitnis et al. schätzen, dass in den USA bereits 20 % bis 28 % der *C. diff*-Infektionen ambulant erworben sind (Chitnis, Holzbauer et al. 2013).

Im Jahr 2007 wurde in Deutschland die namentliche Meldepflicht, gemäß des Infektionsschutzgesetzes §6 Abs. I Nr. 5a, für eine CDI mit dem besonders virulenten Ribotypen 027 und für schwere und rezidivierende *C. diff*-Infektionen eingeführt

(Robert-Koch-Institut 2013). Die Kriterien für eine schwere CDI wurden bereits in Tabelle 3 erläutert.

1.5 Norovirus

1.5.1 Mikrobiologie und Epidemiologie

Nach einem Gastroenteritis-Ausbruch in Norwalk, Ohio 1972 wurden Noroviren erstmalig elektronenmikroskopisch entdeckt (Kapikian, Wyatt et al. 1972). Bei den Viren handelt es sich um einzelsträngige, hüllenlose RNA-Viren. Sie gehören mit den Sapoviren zur Gruppe der humanen Caliciviren. Insgesamt gibt es fünf Genogruppen von Noroviren (GI-GV), die wiederum in Genotypen unterteilt werden. Nur die Genogruppen GI, GII und GIV sind humanpathogen und führen zu Erkrankungen. GII.4 zählt zu den am häufigsten diagnostizierten Norovirus Genotypen, jedoch werden auch immer häufiger rekombinante Noroviren beschrieben (Ambert-Balay, Bon et al. 2005, Durisch and Mueller 2014).

Die Übertragung des Norovirus erfolgt fäkal-oral. Die Ansteckung von Mensch zu Mensch findet über Tröpfcheninfektionen, Hautkontakte, kontaminierte Flächen oder Lebensmittel etc. statt. Auch wird eine Ansteckung über das Einatmen von Viruspartikeln diskutiert (Schneider, Mankertz et al. 2005, Centers for Disease Control and Prevention 2007, Treanor 2014). Die Viren können im Stuhl und im Erbrochenen der infizierten Person nachgewiesen werden. Bereits ca. 10 bis 100 Viruspartikel reichen für eine Infektion aus (Durisch and Mueller 2014). Durch die hohe Infektiosität ist die Ausbreitung des Erregers sehr schwer kontrollierbar. Besonders in Krankenhäusern, Altenheimen, Gemeinschaftseinrichtungen und Gastronomiebetrieben sollten beim Auftreten von Norovirus-Erkrankungen unverzüglich Maßnahmen zum Schutz vor weiteren Infektionen getroffen werden. Dazu gehören hygienische Maßnahmen wie Isolierung betroffener Personen, Reinigung kontaminierter Flächen mit viruziden Desinfektionsmitteln (z.B. Optisept® oder Hygienic VIRUZID® auf Basis von Formaldehyd), konsequente Händedesinfektion und Tragen von Handschuhen, Schutzkitteln und Nasen-Mundschutz bei Kontakt mit erkrankten Patienten. Die Inkubationszeit der Infektion wird zwischen 6 und 50 Stunden beschrieben (Schneider, Mankertz et al. 2005, Robert-Koch-Institut 2008).

Nach Meldedaten des Infektionsschutzgesetzes sind Kinder unter 5 Jahren und ältere Menschen über 70 Jahren besonders häufig betroffen (Robert-Koch-Institut 2008, Robert-Koch-Institut 2015).

1.5.2 Klinik, Diagnostik und Therapie einer Norovirus-Infektion

Eine Infektion mit Norovirus beginnt häufig mit schwallartigem Erbrechen begleitet von starken Durchfällen. Es kann aber auch nur eines dieser beiden Hauptsymptome

vorliegen. Zusätzlich kann ein allgemeines Krankheitsgefühl mit abdominalen Schmerzen, Übelkeit, Kopfschmerzen, Myalgien und Mattigkeit beobachtet werden. Manche Patienten entwickeln subfebrile Temperaturen (37,5 °C bis 38 °C). Da die Infektion in der Regel selbstlimitierend ist, sistiert die Symptomatik meistens nach ca. 12 bis 48 Stunden (Schneider, Mankertz et al. 2005, Robert-Koch-Institut 2008, Weinstein, Said et al. 2008).

Die deutliche Häufung der Norovirus-Gastroenteritiden in den Winter- und Frühjahrsmonaten spiegelt die Relevanz der aerogenen Ansteckung wieder. Das Einatmen von Viruspartikeln führt im Winter zu höheren Inzidenzen der Erkrankung, wie es auch bei anderen viralen Erkrankungen wie Influenza und Masern der Fall ist. Desweiteren steigen in der kalten Jahreszeit auch die Zahlen der Krankenhauseinweisungen. So werden zum einen viele sonst nicht diagnostizierte Norovirus-Erkrankungen als Nebendiagnose bei hospitalisierten Patienten registriert und zum anderen Ausbrüche mit dem infektiösen Virus begünstigt (Mounts, Ando et al. 2000, Schneider, Mankertz et al. 2005).

Als wichtigste Differentialdiagnose ist die Infektion mit Rotaviren zu nennen, welche vor allem bei Kindern vorkommt.

Bei Verdacht auf eine Norovirus Infektion wird eine Stuhlprobe des erkrankten Patienten gewonnen und zur mikrobiologischen Untersuchung ins Labor gesendet. Mittels Reverse-Transkriptase-Polymerasekettenreaktion (= RT-PCR) wird überprüft, ob die Stuhlprobe Norovirus-RNA enthält (diagnostischer Goldstandard: Nachweisgrenze $\geq 10^2$ RNA Kopien / ml).

Größter Risikofaktor für eine Norovirus-Epidemie ist der Aufenthalt in einer Einrichtung wie einem Krankenhaus, Altenpflegeheim, Kindergarten oder Kreuzfahrtschiff (Durisch and Mueller 2014).

Die Therapie einer Norovirus-Infektion besteht in der symptomatischen Behandlung des Flüssigkeits- und Elektrolytverlustes. Gegen die begleitende Übelkeit und bei starkem Erbrechen können Antiemetika verabreicht werden. Ein Versterben aufgrund einer Norovirus-Infektion wird vor allem bei älteren Patienten beobachtet (Robert-Koch-Institut 2008). Die Letalität beträgt 7,5/10.000 Fälle und liegt damit unter 0,1 %. In Deutschland ist jede laborbestätigte Norovirus-Infektion nach dem Infektionsschutzgesetz namentlich meldepflichtig (Schneider, Mankertz et al. 2005, Robert-Koch-Institut 2008).

1.5.3 Aktuelle Situation: Inzidenz und Epidemiologie von Norovirus

Norovirus ist weltweit der häufigste Verursacher von nicht-bakteriellen akuten Gastroenteritiden. 2015 wurden insgesamt 89.045 laborbestätigte Fälle von Infektionen mit Norovirus in Deutschland gemeldet (Robert-Koch-Institut 2015).

Im Herbst 2012 kam es in fünf Bundesländern Ostdeutschlands zum bisher größten Norovirus Ausbruch in Deutschland. Die Epidemie wurde durch eine mit Norovirus kontaminierte Charge Tiefkühl-Erdbeeren ausgelöst. Insgesamt erkrankten 10.950 Personen, darunter überwiegend Kinder und Jugendliche. 390 Gemeinschaftseinrichtungen wie Schulen, Kindergärten, Behindertenbetreuungsstätten, Altenheime und eine REHA-Klinik wurden mit den kontaminierten Erdbeeren beliefert (Robert-Koch-Institut 2012).

2 Fragestellung

Im Nierenzentrum des Kuratorium für Dialyse und Nierentransplantation e.V. (= KfH) in der Elsenheimerstrasse in München-Laim sollte eine retrospektive Untersuchung zur Inzidenz, Klinik und zum Verlauf von Diarrhoe-assoziierten Infektionen bei ambulanten Hämodialysepatienten durchgeführt werden. Die vorliegende Arbeit sollte dabei folgende Fragestellungen näher untersuchen:

2.1.1 Erregerspektrum Diarrhoe-assoziiierter Infektionen und Inzidenz der häufigsten Erreger

Zunächst sollten alle Hämodialysepatienten des Nierenzentrums retrospektiv ermittelt werden, die während des ausgewählten Studienzeitraumes an neu aufgetretener Diarrhoe erkrankt waren. In den Krankenakten dieser Patienten sollten alle mikrobiologischen Stuhlbefunde gesammelt und das Erregerspektrum der Diarrhoe-assoziierten Infektionen ermittelt werden. Außerdem sollte die Inzidenz der Diarrhoe-assoziierten Infektionen ermittelt und dabei die häufigsten Erreger identifiziert werden. Vor allem sollte das Augenmerk auf die beiden Problemkeime *C. diff* und Norovirus gerichtet werden.

2.1.2 Risikoprofil und Komorbiditätsindex der ambulanten Hämodialysepatienten für Infektionen mit *C. diff* und Norovirus

Ein weiteres Ziel war es, mögliche Risikoprofile der ambulanten Hämodialysepatienten für Infektionen mit *C. diff* oder Norovirus zu beschreiben. Dabei sollten statistisch signifikante Zusammenhänge zwischen demographischen Parametern, Komorbiditäten, Vorerkrankungen, relevanten Laborparametern, Medikation der Patienten und der jeweiligen Infektion überprüft werden.

Für jeden Studienteilnehmer sollte mit Hilfe seiner individuellen ICD-Diagnosen der (altersadaptierte) Charlson-Komorbiditätsindex (= CCI) berechnet werden.

2.1.3 Verlauf und Prognose von Infektionen mit *C. diff* und Norovirus bei ambulanten Hämodialysepatienten

Im Weiteren sollte retrospektiv der Verlauf der Infektionen mit *C. diff* und Norovirus bei ambulanten Hämodialysepatienten analysiert werden. Es galt herauszufinden, ob Krankenhausaufnahmen, Rezidive oder eine erhöhte Mortalität unmittelbar nach einer Infektion mit einem der beiden Darmpathogene zu beobachten waren.

Außerdem sollte geprüft werden, ob der CCI als unabhängiger Prädiktor für die Mortalität bei ambulant behandelten Hämodialysepatienten mit Erreger-assoziiierter Diarrhoe verwendet werden kann.

Zuletzt sollte eine Überlebenszeitanalyse durchgeführt werden, um die Prognose der *C. diff*- oder Norovirus-positiven Hämodialysepatienten mit der, der *C. diff*- oder

Norovirus-negativen Hämodialysepatienten zu vergleichen. Dabei sollten die unterschiedlichen Patientenkollektive anhand von Überlebenskurven verglichen werden.

2.1.3.1 C. diff-Rezidiv-Patienten

Die Hämodialysepatienten, die im Verlauf der Studie an einem Rezidiv einer C. diff-Infektion erkrankt waren, sollten gesondert bezüglich ihrer Disposition, ihres Krankheitsverlaufs und ihrer medianen Überlebenszeit beobachtet werden. Statistisch signifikante Risikofaktoren der C. diff-Rezidiv-Patienten sollten dabei näher untersucht werden. Zusätzlich sollte mittels Kaplan-Meier-Überlebensanalyse geprüft werden, ob eine erhöhte Mortalität im Zusammenhang mit einer rezidivierenden CDI beobachtet werden kann.

3 Patienten und Methoden

3.1 Patientenkollektiv und Studiendesign

Die Studie wurde im KfH-Nierenzentrum Elsenheimerstraße in München-Laim durchgeführt. Dort werden pro Monat ca. 100 ambulante Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz dreimal pro Woche mit Hämodialyse-Therapie behandelt.

Alle in die Studie eingeschlossenen Patienten willigten schriftlich zur Studienteilnahme ein. Die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München stimmte der Durchführung der vorliegenden Studie zu (Projektnummer 527-12).

Bei der hier vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive single-center Kohortenstudie. Der Studienzeitraum wurde vom 1. Januar 2000 bis 31. Januar 2014 festgelegt. Die auszuwertenden Daten wurden aus den Krankenakten der ambulanten Hämodialysepatienten und dem EDV-System des Dialysezentrums (DISweb = webbasiertes Dialyse-Informationssystem, Knowledgepark AG München) gesammelt und vollständig anonymisiert. In die Untersuchung wurden alle Patienten (n = 100) eingeschlossen, die im Studienzeitraum mindestens einmal an neu aufgetretener Diarrhoe erkrankt waren. Ausschlusskriterien der Studie waren eine aktive maligne Erkrankung oder eine fehlende Einwilligung zur Studienteilnahme. Der Beobachtungszeitraum der Studienteilnehmer begann mit dem Symptom Diarrhoe und endete entweder aufgrund von Tod (Primärer Endpunkt), Zentrumswechsel, Nierentransplantation oder unklarem Verbleib des Patienten (lost to follow-up) sowie bei Erreichen des Studienendes am 31. Januar 2014.

Bei Auftreten der Diarrhoe wurde eine Stuhlprobe des erkrankten Patienten gewonnen und zusammen mit einem Anforderungsschein für die mikrobiologische Untersuchung (je nach Verdachtsdiagnose: Anforderung auf allgemeine pathogene Keime, auf Darmparasiten oder eine gezielte Einzelanforderung auf *Clostridium difficile* oder auf Noroviren) in das Labor SYNLAB Augsburg/Weiden gesendet. Bei Bestätigung einer Infektion mit pathogenen Erregern, wurden die nötigen Hygienemaßnahmen nach Maßgabe des KfH-Hygieneplans durchgeführt.

Für jeden Patienten wurden demographische Daten wie Geschlecht, Geburtsdatum, Alter, Größe, Gewicht und Wohnsituation dokumentiert. Des Weiteren wurden die renale Grunderkrankung, relevante Laborparameter zum Zeitpunkt der Diarrhoe und die jeweilige Therapie vermerkt. Parameter wie Krankenhausaufenthalte, Medikamenteneinnahmen, Komorbiditäten wie Diabetes mellitus und Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes sowie nicht aktive Malignome wurden ebenfalls erfasst.

3.2 Einteilung des Patientenkollektivs

Für die statistische Auswertung war es in der hier vorliegenden Arbeit nötig, eine Einteilung in Kohorten, Untergruppen und Kollektive der in die Studie aufgenommenen Patienten vorzunehmen.

3.2.1 Einteilung in Kohorten und Untergruppen

Die Ergebnisse der Stuhlbefunde dienten als Einteilungsmerkmale für die Kohorten und Untergruppen:

Alle Patienten mit positivem Stuhlbefund wurden zur Kohorte 'Stuhlbefund+' zusammengefasst. Dazu gehörten die Untergruppe der C. diff positiven Patienten, die Untergruppe der Norovirus positiven Patienten und die Untergruppe der Patienten, die einen positiven Stuhlbefund für einen anderen Erreger zeigten. Alle Patienten mit negativem Stuhlbefund wurden zur Kohorte 'Stuhlbefund-' gruppiert.

Abbildung 3 zeigt eine Übersicht über die Kohorten und Untergruppen:

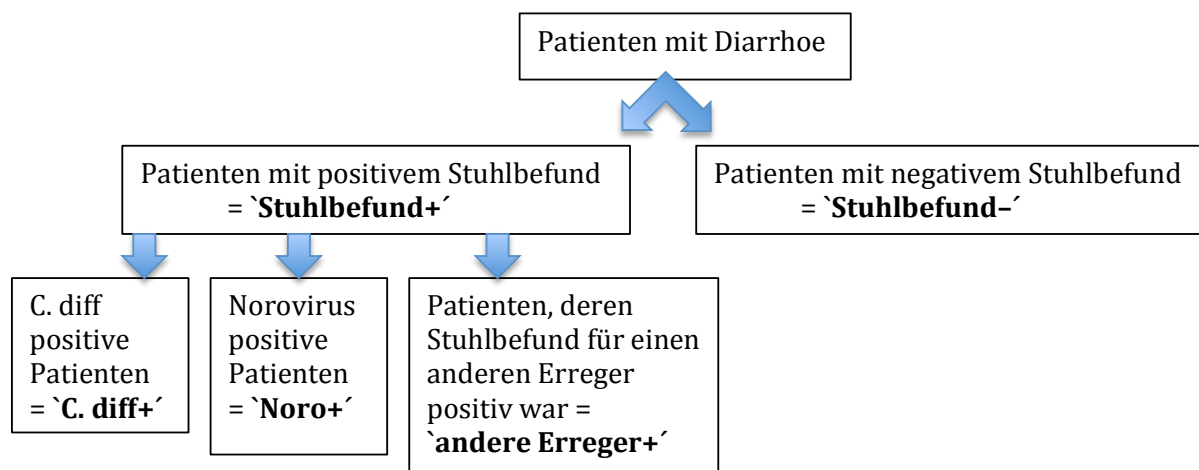


Abbildung 3: Übersicht über die Kohorten und Untergruppen

3.2.2 Bildung von Vergleichskollektiven

Für den Vergleich der Kohorten bzw. der für diese Arbeit relevanten Untergruppen erfolgte die Einteilung in zwei spezifische Vergleichskollektive – das Clostridium-Kollektiv und das Norovirus-Kollektiv. Beide Kollektive beinhalten je eine positive und eine negative Patientengruppe.

Tabelle 5 zeigt die Einteilung der Vergleichskollektive:

	Positiver Stuhlbefund	Negativer Stuhlbefund
Clostridium-Kollektiv	Clostridium positive Patienten → 'CP'-Patienten	Clostridium negative Patienten → 'CN'-Patienten
Norovirus-Kollektiv	Norovirus positive Patienten → 'NP'-Patienten	Norovirus negative Patienten → 'NN'-Patienten

Tabelle 5: Einteilung der Vergleichskollektive

3.3 Mikrobiologische Diagnostik

Die mikrobiologische Auswertung der Stuhlproben des KfH-Nierenzentrums erfolgt durch den Labordienstleister SYNLAB Holding GmbH (Augsburg und Weiden). Bei Verdacht auf eine CDI wird eine Stuhlprobe des betroffenen Patienten in das Labor versendet, welches mittels GDH-Ag-EIA und EIA ermittelt, ob eine CDAD vorliegt (siehe Kapitel 1.4.2).

Bei Verdacht auf eine Norovirus-Infektion wird eine gesonderte Anforderung auf Norovirus-Diagnostik gestellt. Diese Stuhlproben werden vom Synlab-Labor Augsburg ins Synlab-Labor Weiden weitergeleitet. Dort erfolgt der Nachweis der Norovirus-RNA mittels RT-PCR (siehe Kapitel 1.5.2).

3.4 Klinische und laborchemische Parameter

Für jeden Patienten wurden klinische und laborchemische Parameter aus den dokumentierten Patientendaten erfasst. In der hier vorliegenden Studie wurden demographische Parameter, Komorbiditäten und Vorerkrankungen, Medikamenteneinnahmen, renale Grunderkrankung, Krankenhausaufenthalte, Dialysedauer und relevante Laborparameter des Patienten erfasst.

3.4.1 Demographische Parameter

Tabelle 6 zeigt die demographischen Parameter mit jeweiliger Eingabemodalität:

<i>Demographische Parameter</i>	<i>Eingabemodalität</i>
Alter bei Befund	in Jahren
Geschlecht	männlich / weiblich
Wohnsituation	eigener Haushalt / Pflegedienst / Pflegeheim
Körpergewicht und -größe	Body-Mass-Index = $\frac{\text{Körpergewicht in kg}}{(\text{Körpergröße in m})^2}$

Tabelle 6: Demographische Parameter

3.4.2 Komorbiditäten und Vorerkrankungen

Die einzelnen Komorbiditäten und Vorerkrankungen der Patienten wurden mit Art bzw. Ausprägung der jeweiligen Erkrankung erfasst. Die Komorbidität Diabetes mellitus wurde mit Typ und Therapie dokumentiert. Die einzelnen gastroenterologischen Erkrankungen sind in Tabelle 14 und die vorbekannten Malignomerkrankungen in Tabelle 13 aufgelistet.

3.4.3 Charlson-Komorbiditätsindex und altersadjustierter CCI

Mary E. Charlson et al. erarbeiteten 1987 einen Komorbiditätsindex, um die Mortalität von hospitalisierten Patienten aus Langzeitstudien besser einschätzen zu können (Charlson, Pompei et al. 1987). In der vorliegenden Arbeit wurde anhand dieses Charlson-Komorbiditäts-Index (= CCI) für jeden Patienten ein individueller Punktescore anhand der dokumentierten Komorbiditäten berechnet. Jeder gesicherten ICD-10 Diagnose wird ein Score von 1, 2, 3 oder 6 zugewiesen. Dabei werden kardiale, vaskuläre, pulmonale, neurologische, endokrine, renale, leberspezifische, gastrointestinale, immunologische und onkologische Erkrankungen und deren jeweiliger Schweregrad miteinbezogen. Der CCI dient zur Einschätzung der Ein-Jahres-Mortalität des Patienten. Je höher die Summe des errechneten Punktescores ist, desto schlechter die prognostische Lebenserwartung des Patienten (Charlson, Pompei et al. 1987).

Tabelle 7 zeigt die Parameter für den Charlson-Komorbiditätsindex:

Vorerkrankungen	Punkte
Koronare Herzkrankheit	1
Herzinsuffizienz	1
Periphere Gefäßerkrankung	1
Zerebrovaskuläre Erkrankung	1
Demenz	1
Chronische Lungenerkrankung	1
Kollagenosen	1
Ulkuskrankheit	1
Milde Lebererkrankung	1
Diabetes ohne Endorganschäden	1
Zerebrovaskuläre Erkrankung mit Hemiplegie	2
Mäßig schwere u. schwere Nierenerkrankung	2
Leukämie	2
Malignes Lymphom	2
Maligner Tumor ohne Metastasierung	2
Diabetes mit Endorganschadenschäden	2
Mäßig schwere u. schwere Lebererkrankung	3
Metastasierter solider Tumor	6
AIDS	6
Summe	= maximal 33 Punkte

Tabelle 7: Parameter des Charlson-Komorbiditätsindex

Beim altersadjustierten Charlson-Komorbiditätsindex (= CClage) wird zusätzlich zu den Erkrankungen auch das Alter des Patienten bewertet. Maximal werden 5 und minimal 0 Punkte vergeben.

Tabelle 8 zeigt den Punktescore des CClage für das Patientenalter:

	<i>Altersspanne in Jahren</i>					
	< 50	50–59	60–69	70–79	80–89	90–99
<i>Punkte</i>	0	1	2	3	4	5

Tabelle 8: Punktescore für das Alter beim altersadjustierten Charlson-Komorbiditätsindex

Zusammenfassend kann ein Hämodialysepatient beim CClage somit maximal 38 Punkte (maximal 33 Punkte für seine Erkrankungen und maximal 5 Punkte für sein Alter) und minimal 2 Punkte (2 Punkte für seine terminale Niereninsuffizienz und 0 Punkte für sein Alter) erreichen. Es existiert jedoch keine offizielle Einteilung mit festgelegten Wertebereichen, an denen man die jeweilige Ein-Jahres-Mortalität ablesen kann. Somit spiegelt der CClage nur eine Tendenz wieder und ermöglicht eine prognostische Einschätzung der Lebenserwartung des Patienten. Die Aussagekraft des CCI für die Mortalität von Dialysepatienten wurde bereits in verschiedenen Studien bestätigt (Fried, Bernardini et al. 2001, Di Iorio, Cillo et al. 2004).

3.4.4 Laborparameter

Bei den Hämodialysepatienten des KfH Nierenzentrums erfolgen in der Regel alle sechs Wochen Verlaufskontrollen der Laborparameter. Zu den für diese Studie ausgewählten Laborparametern gehörten das C-reaktive Protein (CRP; in mg/l) und die Leukozytenzahl (in G/l). Diese beiden Parameter wurden zu je zwei Messzeitpunkten im direkten zeitlichen Zusammenhang mit der Diarrhoe der Patienten erfasst. Als erster Wert wurde das Laborergebnis am Tag der Diarrhoe oder das Ergebnis, welches unmittelbar vor der Diarrhoe ermittelt wurde, dokumentiert. Der zweite Wert war das Laborergebnis der darauffolgenden Verlaufskontrolle innerhalb der nächsten sechs Wochen nach der Diarrhoe.

3.4.5 Medikation

Zu den im Rahmen dieser Studie erfassten Medikamenten zählten Antibiotika, Immunsuppressiva und Protonenpumpeninhibitoren. Die verordneten Medikamente eines jeden Studienteilnehmers wurden aus dem EDV-System des KfH-Nierenzentrums übernommen. Bei den Patienten, die an Diabetes mellitus erkrankt waren, wurde zusätzlich die jeweilige Therapie (Insulin-Therapie, medikamentöse Therapie oder diätetische Einstellung) im Datensatz protokolliert. Die Einnahme eines Antibiotikums wurde erfasst, wenn diese bis zu 60 Tage vor Einsetzen der Diarrhoe datiert war.

3.4.6 Andere Parameter

Zudem wurde die renale Grunderkrankung, die jeweils zur terminalen dialysepflichtigen Niereninsuffizienz des Patienten geführt hatte, erfasst. Die renalen Grunderkrankungen wurden in insgesamt drei Kategorien unterteilt.

Die Aufteilung der drei Kategorien zeigt Tabelle 9:

<i>renal</i>	<i>renovaskulär</i>	<i>postrenal</i>
Analgetika-Nephropathie	Hypertensive vaskuläre Nephropathie	Chronisch postrenales Nierenversagen
Chronische Glomerulonephritis	Nierenarterienstenose	Vesikorenaler Reflux
Diabetische Nephropathie	Schrumpfniere/n	
Interstitielle Nephritis		
Polyzystische Nephropathie		
Systemerkrankungen mit renaler Beteiligung (z.B. Wegener-Granulomatose, Good-Pasture-Syndrom, Sklerodermie, Lupus erythematodes, mikroskopische Polyangiitis etc.)		

Tabelle 9: Renale Grunderkrankungen

Wurde ein dialysepflichtiger Patient in der Vergangenheit nierentransplantiert, wurde dies mit Z.n. Nierentransplantation im Datenprofil vermerkt. Bei den Dialysepatienten, die trotz eines Transplantationsversagen noch immunsuppressiv behandelt wurden, wurde die Art der Immunsuppressiva erfasst (Calcineurin-Inhibitoren: Cyclosporin oder Tacrolimus, Proliferationshemmer: Mycophenolat-Mofetil oder Azathioprin, Glucocorticoid: Prednisolon).

Ein Krankenhausaufenthalt, der bis zu 60 Tage vor dem Symptom Diarrhoe stattgefunden hatte, wurde ebenfalls dokumentiert. Zudem wurde die Dialysedauer in Monaten für jeden Patienten erfasst. Dialysedauer bezeichnet die Zeitspanne, über welche der Patient bis zum Tag der Diarrhoe bereits hämodialysiert wurde.

3.5 Statistik

Das Institut für medizinische Informationsverarbeitung, Biometrie und Epidemiologie (= IBE) der Ludwig-Maximilians-Universität München wurde zur statistischen Beratung dieser Arbeit hinzugezogen. Die Auswertung der Daten erfolgte mit der Software IBM Statistical Package for the Social Sciences für Windows Version 7.0 (= SPSS Statistics 22.0, Chicago, IL, USA).

3.5.1 Angewandte statistische Tests

Zur Überprüfung der Normalverteilung einer Variablen wurden der Kolmogorov-Smirnov-Test und der Shapiro-Wilk-Test verwendet. Die Parameter wie Geschlecht, Wohnsituation, Komorbiditäten, Medikamenteneinnahme, renale Grunderkrankung, vorheriger Krankenhausaufenthalt und Z.n. Nierentransplantation sind nominal skaliert und wurden mit dem dafür geeigneten χ^2 -Test geprüft. Bei den Parametern wie Alter, BMI, CCI, CClage, Laborwerte und Dialysedauer, welche verhältnisskaliert sind, wurden der T-Test bzw. – wenn keine Normalverteilung vorlag – der Mann-Whitney U-Test angewendet.

In dieser Arbeit wurden für die unterschiedlichen Patientenkollektive Überlebenskurven nach Kaplan-Meier angefertigt. Diese wurden dann mit Hilfe des Log-Rank-Tests miteinander verglichen.

4 Ergebnisse

4.1 Erreger-assoziierte Diarrhoen: Gesamtergebnis

Insgesamt wurden 209 Stuhlproben von 100 Patienten mit dem Symptom Diarrhoe ausgewertet. Bei 45 der 100 Patienten wurden innerhalb des Studienzeitraumes mehrere Stuhlproben zur Diagnostik ins Labor gesendet. Zwölf der 45 Patienten hatten mehrere Stuhlbefunde während einer Episode von Diarrhoe, 26 Patienten während zwei Episoden und weitere zwölf Patienten während drei und mehr Episoden von Diarrhoe.

Tabelle 10 zeigt das Erregerspektrum mit der Anzahl der positiven Stuhlbefunde:

<i>Erregerspektrum</i> (n= 9)	<i>Mikrobiologisch positive Stuhlbefunde</i> (n= 82)
C. diff	39 (= 47,6 %)
Norovirus	31 (= 37,8 %)
Entamoeba histolytica	3 (= 3,7 %)
C. diff & Entamoeba histolytica	2 (= 2,4 %)
Bacillus cereus	2 (= 2,4 %)
Giardia lamblia	1 (= 1,2 %)
Aeromonas veronii	1 (= 1,2 %)
Adenovirus	1 (= 1,2 %)
E. coli	1 (= 1,2 %)
Sprosspilze	1 (= 1,2 %)

Tabelle 10: Erregerspektrum mit Anzahl der positiven Stuhlbefunde
bei ambulanten Hämodialysepatienten mit Leitsymptom Diarrhoe,
KfH-Nierenzentrums München-Laim, Beobachtungszeitraum: 01.01.2000–31.01.2014

Von den 209 Stuhlproben waren 82 Stuhlbefunde mikrobiologisch positiv und 127 Stuhlproben negativ. Insgesamt wurden neun verschiedene pathogene Erreger nachgewiesen. C. diff und Norovirus waren dabei die häufigsten Diarrhoe-assoziierten Erreger. C. diff wurde bei 41 Stuhlproben nachgewiesen. Eine Infektion mit Norovirus wurde bei 31 Stuhlproben bestätigt. Die Erreger Entamoeba histolytica, Bacillus cereus, Giardia lamblia, Aeromonas veronii, Adenovirus, E. coli und Sprosspilze wurden bei 12 Stuhlbefunden nachgewiesen. Diese sieben Erreger

werden im Folgenden stets als 'andere Erreger' bezeichnet. Zwei Stuhlbefunde waren zweifach positiv – jeweils für *C. diff* und für *Entamoeba histolytica*.

4.1.1 Inzidenz der Infektionen

Von den 100 Patienten mit dem Symptom Diarrhoe wurden 38 Patienten mit mikrobiologisch positiven Stuhlbefunden und 62 Patienten mit negativen Stuhlbefunden identifiziert. Eine CDAD wurde bei insgesamt 22 Patienten vom Labor bestätigt. Die Inzidenz einer CDAD lag bei 22 %. An einer Norovirus-Infektion erkrankten insgesamt acht Patienten, das heißt die Inzidenz betrug 8 %. Eine Infektion mit einem der 'anderen Erreger'- *Entamoeba histolytica*, *Aeromonas veronii*, *Giardia lamblia*, *E. coli*, Adenovirus, *Bacillus cereus* und Sprosspilze – wurde bei 11 Patienten nachgewiesen. Die Inzidenz für eine Infektion mit einem der 'anderen Erreger' lag also bei 11 %. In dieser Studie lag die Wahrscheinlichkeit für einen Patienten mit Diarrhoe, einen mikrobiologisch positiven Stuhlbefund zu haben, bei 39,2 % (= 82 positive Stuhlproben / 209 Stuhlproben insgesamt).

4.1.2 Patientenzahlen der Kohorten und Untergruppen

In der hier vorliegenden Arbeit wurden alle 100 Studienpatienten in zwei Kohorten unterteilt. Dies war nötig, um zunächst die Patienten mit positivem Stuhlbefund von den Patienten mit negativem Stuhlbefund zu unterscheiden. Die so entstandenen zwei Kohorten wurden wiederum in jeweils fünf bzw. vier Untergruppen gegliedert. Diese Unterteilung wurde für den Vergleich der einzelnen Erreger durchgeführt (siehe Kapitel 3.2).

Die Patientenzahlen der Kohorten und Untergruppen zeigt Tabelle 11:

<i>Kohorten</i>	<i>Untergruppen</i>	<i>Stuhlbefunde</i>	<i>Patienten- zahlen (n=100)</i>
'Stuhlbefund+' Patientenzahl n = 38	'C. diff+'	C. diff positiv	19
	'Noro+'	Norovirus positiv	7
	'andere Erreger+'	'andere Erreger' positiv	9
	'C. diff+ plus Noro+' *	C. diff positiv plus im Verlauf Norovirus positiv	1
	'C. diff+ & anderer Erreger+' **	C. diff positiv und Ent- amoeba histolytica positiv	2
'Stuhlbefund-' Patientenzahl n= 62	'C. diff-'	C. diff negativ	48
	'Noro-'	Norovirus negativ	4
	'Bakterien & Parasiten-'	Bakterien & Parasiten negativ	9
	'C. diff- plus Noro-' ***	C. diff negativ plus im Verlauf Norovirus negativ	1

Tabelle 11: Patientenzahlen der Kohorten und Untergruppen,
 *= Mehrfachinfektion, **= Doppelinfektionen, ***= mehrfach negativ getestet

4.1.3 Mehrfachinfektionen, Doppelinfektionen und Rezidive

Ein Patient erkrankte an einer CDAD sowie im Verlauf der Studie auch an einer Infektion mit Norovirus. Er bildet die Untergruppe 'C. diff+ plus Noro+'. Zwei Patienten erlitten eine Doppelinfektion mit C. diff und Entamoeba histolytica. Sie bilden die Untergruppe 'C. diff+ & anderer Erreger+'. Ein Patient hatte je einen negativen Stuhlbefund für C. diff als auch für Norovirus zu einem anderen Zeitpunkt der Studie. Er bildet die Untergruppe 'C. diff- plus Noro-'.

Acht Patienten aus der Untergruppe 'C. diff +' erkrankten an C .diff-Rezidiven.

4.1.4 Zusammensetzung der Vergleichskollektive

Die statistische Auswertung dieser Arbeit konzentriert sich auf 91 der insgesamt 100 in die Studie eingeschlossenen Hämodialysepatienten. Neun Patienten, die nur für 'andere Erreger' positiv getestet wurden, sind bei den folgenden Ergebnissen und in der Statistik nicht miteinbezogen.

In dieser Arbeit wurden insgesamt 71 Patienten des Clostridium-Kollektivs miteinander verglichen. Zu dem positiven Kollektiv (n = 22) des Clostridium-Kollektivs gehören insgesamt drei Untergruppen: 'C. diff+' (n = 19), 'C. diff+ plus Noro+' (n = 1) und 'C. diff+ & anderer Erreger+' (n = 2).

Zum negativen Kollektiv (n = 49) des Clostridium-Kollektivs gehören die folgenden Untergruppen: 'C. diff-' (n = 48) und 'C. diff- plus Noro-' (n = 1).

Das Norovirus-Kollektiv zählt insgesamt 70 Patienten, die ebenfalls miteinander verglichen wurden. Zum positiven Kollektiv des Norovirus-Kollektivs wurden zwei Untergruppen zusammengefügt: 'Noro+' und 'C. diff+ plus Noro+'.

Da die Anzahl der für Norovirus negativ getesteten Patienten ('Noro-', n = 4) zu gering war, um eine statistische Analyse durchführen zu können, wurde als negatives Kollektiv des Norovirus-Kollektivs die gesamte Kohorte 'Stuhlbefund-' (n = 62) verwendet.

Insgesamt 50 Patienten gehören zu beiden Kollektiven – zum Clostridium-Kollektiv und zum Norovirus-Kollektiv: Ein Patient, der die Untergruppe 'C. diff+ plus Noro+' bildet und 49 Patienten der Untergruppen 'C. diff-' und 'C. diff- plus Noro-'.

Tabelle 12 zeigt die Patientenzahlen und Untergruppen der beiden Vergleichskollektive:

	<i>Positiver Stuhlbefund</i>	<i>Negativer Stuhlbefund</i>
<i>Clostridium-Kollektiv</i> n = 71	<i>'CP'-Patienten</i> (Kollektiv aus 'C. diff+', 'C. diff+ plus Noro+' und 'C. diff+ & anderer Erreger+') n = 22	<i>'CN'-Patienten</i> (Kollektiv aus 'C. diff-' und 'C. diff- plus Noro-') n = 49
<i>Norovirus-Kollektiv</i> n = 70	<i>'NP'-Patienten</i> (Kollektiv aus 'Noro+' und 'C. diff+ plus Noro+') n = 8	<i>'NN'-Patienten</i> (Kollektiv aus allen Patienten 'Stuhlbefund-') n = 62

Tabelle 12: Patientenzahlen der Vergleichskollektive

4.1.5 Komorbiditäten und Vorerkrankungen

Zu den in die Studie aufgenommenen Komorbiditäten und Vorerkrankungen der Hämodialysepatienten zählen: Diabetes mellitus, Z.n. Malignom und Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes.

An Diabetes mellitus waren insgesamt 55 Patienten erkrankt. Davon litten fünf Patienten an Diabetes mellitus Typ 1 (zwei davon am Diabetes Typ LADA) und 50 Patienten an Diabetes mellitus Typ 2. Die Diabetes-Patienten wurden entweder mit Insulin (n = 36, kurzwirksam, langwirksam oder Insulin-Kombinationen), medikamentös mit oralen Antidiabetika (n = 6, wie Sulfonylharnstoffen, Gliniden oder Inkretin-Verstärkern) oder diätetisch (n = 13) behandelt.

An Malignomen waren in der Vorgeschichte 30 Patienten erkrankt. Davon waren zwei Patienten an zwei verschiedenen Malignomen und weitere zwei Patienten an drei verschiedenen Malignomen erkrankt.

Tabelle 13 zeigt die nicht-aktiven Malignomerkrankungen mit Anzahl der jeweils erkrankten Patienten:

<i>Z.n. Malignomerkrankung</i>	<i>Anzahl n=36</i>
Adenokarzinom	1
Bronchialkarzinom	4
Kolonkarzinom	2
Leberzellkarzinom	1
Lentigo maligna - Melanom	1
Lippenkarzinom	1
Mammakarzinom	3
Nierenzellkarzinom	7
Prostatakarzinom	5
Rektumkarzinom	2
Schilddrüsenkarzinom	2
Spinozelluläres Karzinom	1
Urothelkarzinom	2
Uteruskarzinom	3
Zungengrundkarzinom	1

Tabelle 13: Z.n. Malignomerkrankungen der Hämodialysepatienten

Insgesamt wurden 77 gastroenterologische Erkrankungen bei insgesamt 46 Patienten des Gesamtkollektivs registriert. 25 Patienten hatten eine und 21 Patienten mehrere gastroenterologischen Erkrankungen.

Tabelle 14 zeigt eine Übersicht über die gastroenterologischen Vorerkrankungen und deren jeweilige Anzahl im Patientenkollektiv:

<i>Gastroenterologische Erkrankungen</i>	<i>Anzahl</i> <i>n=77</i>
Barrett-Ösophagus	1
Z.n. Candidaösophagitis oder Candida Besiedelung des Darmes	1
Soorösophagitis	3
Angiodysplasie des Magens oder Darmes	2
Chronische Gastritis	7
Z.n. Gastroduodenalem Ulcera	11
Z.n. Gastrektomie	1
Z.n. Gastrointestinaler Blutung	13
Z.n. Magen-, Kolon-, Rektumkarzinom	3
Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa	3
Kolitiden (ischämische-, chronisch-lymphogranulozytäre -, NSAR-Kolitis)	3
Kolon-, Sigmadivertikulose	13
Z.n. Hemikolektomie und Darmteilresektion	10
Ileo-, Kolostoma	3
Z.n. Fisteloperationen	1
Abdominelle Rektumamputation mit Anus praeter-Anlage	1
Strahlenproktitis	1

Tabelle 14: Übersicht über die gastroenterologischen Vorerkrankungen der Hämodialysepatienten

4.1.6 Charlson-Komorbiditätsindex und altersadjustierter CCI

Der CCI und der CClage wurden für jeden Patienten der Studie berechnet. Die Werte der Punktescores lagen zwischen 2-11 Punkten für den CCI bzw. 2-14 Punkten für den CClage.

Tabelle 15 zeigt die Werte des Punktescores des CCI und des CClage mit den jeweiligen Patientenzahlen:

<i>CCI-Punktescore</i>		<i>CClage-Punktescore</i>	
	<i>Patientenzahl</i> n=91		<i>Patientenzahl</i> n=91
2–3 Punkte	18	2–3 Punkte	6
4–5 Punkte	29	4–6 Punkte	21
6–7 Punkte	32	7–8 Punkte	25
8–9 Punkte	9	9–10 Punkte	31
10–11 Punkte	3	11–14 Punkte	8

Tabelle 15: Übersicht der CCI- und CClage-Punktescores

4.1.7 Hospitalisierung und Tod

Zehn Patienten wurden wegen dem Symptom Diarrhoe hospitalisiert. Fünf Patienten davon hatten einen positiven C. diff-Befund. Einer dieser fünf Patienten verstarb während seines Krankenhausaufenthaltes an einer C. diff-Kolitis. Die anderen fünf der insgesamt zehn Patienten, die wegen Diarrhoe hospitalisiert wurden, hatten einen negativen Stuhlbefund.

Elf Patienten verstarben innerhalb von 60 Tagen nach dem Symptom Diarrhoe. Sieben Patienten davon hatten einen positiven C. diff-Befund, zwei hatten einen negativen C. diff-Befund, ein Patient hatte einen positiven Norovirus-Befund und ein Patient hatte einen für Bakterien und Parasiten negativen Stuhlbefund.

4.2 Clostridium difficile-assoziierte Diarrhoe

Wie in Kapitel 4.1 beschrieben, wurden bei der statistischen Auswertung des Clostridium-Kollektivs die 'CP'-Patienten mit den 'CN'-Patienten verglichen.

Tabelle 16 zeigt eine Übersicht der Parameter, die mittels χ^2 -Test geprüft wurden:

<i>Klinische Parameter</i>	<i>Gesamtkollektiv</i>	<i>'CP'</i> n = 22	<i>'CN'</i> n = 49	<i>p-Wert</i>
Geschlecht	m = 42, w = 29	m = 13, w = 9	m = 29, w = 20	0,994
Pflegedienst oder –heim	n = 29	n = 9	n = 20	0,994
Pflegeheim	n = 10	n = 3	n = 7	0,942
Diabetes	n = 42	n = 11	n = 31	0,293
Diabetes-Therapie	Insulin = 26 medikamentös = 4 diätetisch = 12	Insulin = 6 medikamentös = 2 diätetisch = 3	Insulin = 20 medikamentös = 2 diätetisch = 9	0,519
Z.n. Malignom- erkrankung*	n = 22	n = 11	n = 11	0,020
Gastroenterologische Erkrankungen	n = 38	n = 9	n = 29	0,153
Vorherige Antibiotika- therapie	n = 17	n = 5	n = 12	0,872
Protonenpumpen- inhibitoren-Einnahme*	n = 56	n = 13	n = 43	0,006
Vorheriger Krankenhaus- aufenthalt*	n = 35	n = 16	n = 19	0,008
Z.n. Nierentransplantation	n = 8	n = 2	n = 6	0,698
Immunsuppressive Therapie	n = 13	n = 3	n = 10	0,495
Renale Grunderkran- kungen	renal = 48 renovaskulär = 22 postrenal = 1	renal = 13 renovaskulär = 9 postrenal = 0	renal = 35 renovaskulär = 13 postrenal = 1	0,406

Tabelle 16: Übersicht der klinischen Parameter des Clostridium-Kollektivs – χ^2 -Test,

*= statistisch signifikante Parameter, p-Wert < 0,05

Tabelle 17 zeigt eine Übersicht über die klinischen Parameter, die mittels Mann-Whitney U-Test geprüft wurden:

<i>klinische Parameter</i>	<i>Gesamtkollektiv</i> n = 71	<i>'CP'</i> n = 22	<i>'CN'</i> n = 49	<i>p-Wert</i>
Alter bei Befund* (Jahre)	66,96 ± 12,69	73,50 ± 7,6	64,02 ± 13,43	0,006
BMI ($\frac{\text{kg}}{\text{m}^2}$)	24,48 ± 5,46	24,52 ± 5,58	24,45 ± 5,47	0,903
CCI (Punkte)	5,35 ± 1,85	5,86 ± 1,73	5,12 ± 1,88	0,088
CClage* (Punkte)	7,62 ± 2,47	8,77 ± 1,51	7,10 ± 2,65	0,006
Dialysedauer (Monate)	53,15 ± 57,53	56,86 ± 78,87	51,49 ± 45,79	0,482

Tabelle 17: Übersicht der klinischen Parameter des Clostridium-Kollektivs – Mann-Whitney U-Test,

*= signifikante Parameter, p-Wert < 0,05, angegeben sind Mittelwerte ± Standardabweichungen

Tabelle 18 zeigt eine Übersicht über die Laborparameter mit jeweiligem Testverfahren:

<i>Laborparameter</i>	<i>Gesamtkollektiv</i> n = 71	<i>'CP'</i> n = 22	<i>'CN'</i> n = 49	<i>Test</i>	<i>p-Wert</i>
1. CRP-Wert* (mg/l)	22,49 ± 29,66	30,32 ± 26,69	19,11 ± 30,52	Mann-Whitney U-Test	0,017
1. Leukozyten -Wert (G/l)	8,41 ± 3,23	8,54 ± 4,19	8,34 ± 2,74	T-Test	0,857
2. CRP-Wert (mg/l)	27,30 ± 39,17	16,84 ± 27,95	31,71 ± 42,55	Mann-Whitney U-Test	0,223
2. Leukozyten -Wert (G/l)	8,28 ± 3,27	7,61 ± 2,84	8,58 ± 3,43	Mann-Whitney U-Test	0,124

Tabelle 18: Übersicht der Laborparameter des Clostridium-Kollektivs,

*= signifikante Laborparameter, p-Wert < 0,05, angegeben sind Mittelwerte ± Standardabweichungen

4.2.1 Demographische Parameter

Zu den demographischen Parametern zählen Alter, Geschlecht, Wohnsituation und BMI.

Das mittlere Alter der eingeschlossenen Patienten lag bei $66,96 \pm 12,69$ Jahren. Der Mittelwert der 'CP'-Patienten war $73,50 \pm 7,68$ Jahre und der der 'CN'-Patienten $64,02 \pm 13,43$ Jahre. Es konnte ein signifikanter Unterschied zwischen den 'CP'-Patienten und 'CN'-Patienten bewiesen werden (p -Wert = 0,006, T-Test). Hämodialysepatienten mit einer CDAD waren älter als Hämodialysepatienten ohne CDAD. 72,7 % der 'CP'-Patienten waren älter als 69 Jahre. Im Vergleich dazu waren nur 36,7 % der 'CN'-Patienten älter als 69 Jahre (siehe Tabelle 17).

Tabelle 19 zeigt die Altersverteilung des Clostridium-Kollektivs:

Alter	Gesamt n = 71	'CP' n = 22	'CN' n = 49
30-39 Jahre	2	0	2
40-49 Jahre	9	0	9
50-59 Jahre	7	1	6
60-69 Jahre	19	5	14
70-79 Jahre	24	11	13
≥ 80 Jahre	10	5	5

Tabelle 19: Altersverteilung des Clostridium-Kollektivs

Im Clostridium-Kollektiv waren 29 Patienten weiblich und 42 Patienten männlich (40,85 % vs. 59,15 %). Insgesamt waren neun der 29 Frauen (31,03 %) und 13 der 42 Männer (30,95 %) *C. diff*-positiv. Der Unterschied in Bezug auf das Geschlecht zwischen Kohorte 'CP' und Kohorte 'CN' war nicht signifikant (p -Wert = 0,994, χ^2 -Test).

Die Wohnsituation des Clostridium-Kollektivs war wie folgt verteilt: Insgesamt 61 Patienten lebten im häuslichen Umfeld, davon wurden 19 Patienten von einem Pflegedienst versorgt. Zehn Patienten des Clostridium-Kollektivs lebten in einem Pflegeheim. Der Vergleich von Patienten, die in einem Pflegeheim wohnten oder von einem Pflegedienst versorgt wurden mit den Patienten, die in ihrem häuslichen Umfeld sich selbst versorgten, ergab keinen signifikanten Zusammenhang mit einer CDAD (p -Wert = 0,994, χ^2 -Test). Ebenso ergab der Vergleich aller Patienten, die in ihrem häuslichen Umfeld lebten, mit den Patienten, die in einem Pflegeheim wohnten keine statistische Signifikanz im Zusammenhang mit einer CDAD (p -Wert = 0,942, χ^2 -Test).

Der Mittelwert des BMIs des Clostridium-Kollektivs lag bei $24,48 \pm 5,46$. Der Unterschied des BMIs zwischen den `CP`-Patienten und den `CN`-Patienten war nicht signifikant (p-Wert = 0,903, Mann-Whitney U-Test) (siehe Tabelle 17).

4.2.2 Komorbiditäten und Vorerkrankungen

42 Hämodialysepatienten des Clostridium-Kollektivs waren an Diabetes mellitus erkrankt. Darunter elf `CP`-Patienten und 31 `CN`-Patienten. Es konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen Diabetes und einer CDAD bewiesen werden (p-Wert = 0,293, χ^2 -Test). Auch bezüglich der Therapieart konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Kollektiven festgestellt werden (p-Wert = 0,519, χ^2 -Test).

Dagegen konnte für den Parameter Z.n. Malignomkrankung eine statistisch signifikante Assoziation mit einer CDAD ermittelt werden (p-Wert = 0,020, χ^2 -Test). Von insgesamt 22 Patienten mit Z.n. Malignomkrankungen waren elf `CP`-Patienten und elf `CN`-Patienten.

Im Clostridium-Kollektiv gab es insgesamt 38 Patienten, die an einer gastroenterologischen Erkrankung litten. Davon hatten neun Patienten eine CDAD. Dieser Parameter erwies sich als nicht signifikant (p-Wert = 0,153, χ^2 -Test) (siehe Tabelle 16).

4.2.3 Charlson-Komorbiditätsindex und altersadjustierter CCI

Das Clostridium-Kollektiv hatte einen CCI Mittelwert von $5,35 \pm 18,5$ Punkten. Bei den `CP`-Patienten war der CCI Mittelwert bei $5,86 \pm 1,73$ Punkten und bei den `CN`-Patienten bei $5,12 \pm 1,88$ Punkten. Der Parameter CCI konnte mit Hilfe des T-Tests als nicht signifikant ermittelt werden (p-Wert = 0,088, Mann-Whitney U-Test).

Dagegen konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen einem hohen CClage und einer CDAD belegt werden (p-Wert = 0,006, Mann-Whitney U-Test). Der Mittelwert des CClage des Clostridium-Kollektivs lag bei $7,62 \pm 2,47$ Punkten. Bei den `CP`-Patienten lag der Mittelwert bei $8,77 \pm 1,51$ Punkten und bei den `CN`-Patienten bei $7,10 \pm 2,65$ Punkten (siehe Tabelle 17).

4.2.4 Laborwerte

Die CRP-Werte waren nicht normalverteilt und wurden mittels des Mann-Whitney U-Tests geprüft. Ein erhöhter erster CRP-Wert war signifikant in Bezug auf eine Diarrhoe mit C. diff Nachweis (p-Wert = 0,017, Mann-Whitney U-Test). Für den zweiten CRP-Wert und sowohl beim ersten als auch beim zweiten im Rahmen der Diarrhoe erfassten Leukozyten-Wert, konnte dagegen kein signifikanter Unterschied zwischen den `CP`- und `CN`-Patienten festgestellt werden (2. CRP-Wert: p-Wert =

0,223, Mann-Whitney U-Test; 1. Leukozyten-Wert: p-Wert = 0,857, T-Test; 2. Leukozyten-Wert: p-Wert = 0,124, Mann-Whitney U-Test) (siehe Tabelle 18).

4.2.5 Medikation

Die bestehende Medikation wurde auf eine signifikante Assoziation mit einer CDAD geprüft. Eine Antibiotika-Einnahme bis zu 60 Tage vor dem Symptom Diarrhoe erwies sich als statistisch nicht signifikant in Bezug auf die Entstehung einer CDAD (p-Wert = 0,872, χ^2 -Test). Zu beobachten war, dass bei fast allen der insgesamt 17 Patienten mit Antibiotika-Einnahme die eingenommenen Antibiotika zur Liste der 4C-Antibiotika (siehe Kapitel 1.4.2) gehörten: Ciprofloxacin, Amoxicillin /Clavulansäure, Clarithromycin, Sultamicillin, Ceftazidim, Clindamycin, Cefuroxim und Ofloxacin. Bei fünf Patienten wurde mit Vancomycin, Flucloxacillin und Metronidazol vortherapiert. Diese drei Antibiotika zählen nicht zu den 4C-Antibiotika.

Insgesamt nahmen 56 Patienten des Clostridium-Kollektivs Protonenpumpen-inhibitoren (= PPI) ein. Es konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen deren Einnahme und einer CDAD gezeigt werden (p-Wert = 0,006, χ^2 -Test).

Die Einnahme von Immunsuppressiva war statistisch nicht signifikant (p-Wert = 0,495, χ^2 -Test). Von den insgesamt 13 Patienten, die mit Immunsuppressiva behandelt wurden, waren drei Patienten an einer CDAD erkrankt (siehe Tabelle 16).

4.2.6 Andere Parameter

Ein Krankenhausaufenthalt innerhalb von 60 Tagen vor Diarrhoe konnte als ein signifikanter Parameter für eine CDAD ermittelt werden (p-Wert = 0,008, χ^2 -Test). Insgesamt wurden 35 Patienten des Clostridium-Kollektivs innerhalb einer Zeitspanne von 60 Tagen vor Diarrhoe im Krankenhaus aufgenommen. Davon erkrankten 16 Patienten im weiteren Verlauf an einer CDAD.

Bezüglich der Dialysedauer konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den 'CP'- und 'CN'-Patienten festgestellt werden (p-Wert = 0,482, Mann-Whitney U-Test).

Der klinische Parameter Z.n. Nierentransplantation war ebenfalls nicht signifikant (p-Wert = 0,698, χ^2 -Test).

Es ergab sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen den renalen Grunderkrankungen, kategorisiert nach renal, renovaskulär und postrenal, und einer CDAD (p-Wert = 0,406, χ^2 -Test) (siehe Tabelle 16 und 17).

4.2.7 Analyse zur Mortalität

Aus dem Clostridium-Kollektiv starben insgesamt 37 Patienten ($37/71 = 52,1\%$) während des Studienzeitraumes. Von den 22 'CP'-Patienten verstarben 16 Patienten ($16/22 = 72,7\%$) und von den 49 'CN'-Patienten starben 21 Patienten ($21/49 = 42,9\%$). Der Altersdurchschnitt der verstorbenen 'CP'-Patienten lag bei $77,60 \pm 7,80$ Jahren und der der verstorbenen 'CN'-Patienten bei $72,89 \pm 11,29$ Jahren. Dieser Unterschied erwies sich als statistisch nicht signifikant (p-Wert = 0,143, Mann-Whitney U-Test). Bei 15 verstorbenen 'CP'-Patienten war das Alter > 70 Jahre. Lediglich einer der verstorbenen 'CP'-Patienten starb mit einem Alter < 60 Jahre. Im Vergleich dazu verstarben 18 'CN'-Patienten mit einem Alter von > 60 Jahren. Drei der verstorbenen 'CN'-Patienten starben mit einem Alter < 60 Jahre. Insgesamt sieben 'CP'-Patienten verstarben innerhalb von 30 Tagen nach Diagnose der CDAD ($7/22 = 31,82\%$).

Abbildung 4 zeigt eine Übersicht zur Mortalität des Clostridium-Kollektivs:

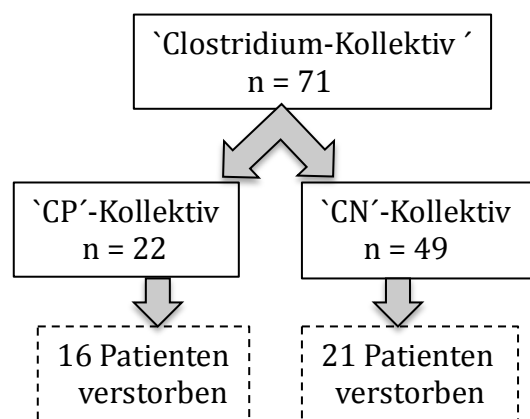


Abbildung 4: Übersicht über die Mortalität des 'Clostridium-Kollektivs'

Von den 22 'CP'-Patienten verstarben im Studienzeitraum insgesamt 16 Patienten. Neun Patienten starben an einer Sepsis oder Infektion ($9/16 = 56,3\%$). Davon starb ein Patient an einer Pneumonie, bei drei Patienten wurde unmittelbar zuvor (einmal 4 Tage und zweimal 12 Tage zuvor) eine CDAD diagnostiziert und bei einem Patienten war eine C. diff Kolitis die Todesursache. Bei weiteren drei Patienten lag eine kardiogene Todesursache vor (Herzrhythmusstörung, Kammerflimmern und kardiogener Schock) ($3/16 = 18,8\%$). Ein Patient starb an einem Apoplex ($1/16 = 6,3\%$). Bei drei Patienten lagen keine Angaben zur Todesursache vor ($3/16 = 18,8\%$).

Von den 49 'CN'-Patienten verstarben im Studienzeitraum insgesamt 21 Patienten. Acht Patienten starben an einer Sepsis bzw. Infektion ($8/21 = 38,1\%$), drei davon

starben an einer Pneumonie. Vier Patienten starben an kardiogenen Ursachen (Arrhythmie, Herz-Kreislauf-Versagen und dekompensierte Herzinsuffizienz) ($4/21 = 19,0\%$). Jeweils ein Patient starb an Kachexie, an einem hypovolämischen Schock und an einem nicht vorbekannten und neu diagnostizierten Bronchialkarzinom (jeweils $1/21 = 4,8\%$). Bei sechs Patienten ($6/21 = 28,6\%$) lagen keine Angaben zur Todesursache vor.

Vergleicht man bei den 'CP'-Patienten die verstorbenen mit den überlebenden Patienten bezüglich des Mittelwertes ihres CCI bzw. CClage zeigt sich für die verstorbenen 'CP'-Patienten ($n = 16$) ein CCI-Mittelwert von $6,19 \pm 1,60$ Punkten und ein CClage-Mittelwert von $9,19 \pm 1,28$ Punkten. Im Vergleich dazu ergibt sich für die überlebenden 'CP'-Patienten ($n = 6$) ein CCI-Mittelwert von $4,40 \pm 1,34$ Punkten bzw. ein CClage-Mittelwert von $7,20 \pm 1,30$ Punkten. Die beiden Parameter wurden mit dem Mann-Whitney-U-Test auf ihre Signifikanz bezüglich der Mortalität der Studienpatienten geprüft. Der CCI stellte sich bei der Prüfung als nicht statistisch signifikant heraus ($p\text{-Wert} = 0,050$). Der CClage zeigte dagegen ein statistisch signifikantes Ergebnis ($p\text{-Wert} = 0,015$) zwischen verstorbenen und überlebenden 'CP'-Patienten.

4.2.8 Kaplan-Meier-Überlebenskurven

Die Überlebenskurven nach Kaplan-Meier des Clostridium-Kollektivs werden in Abbildung 5 dargestellt:

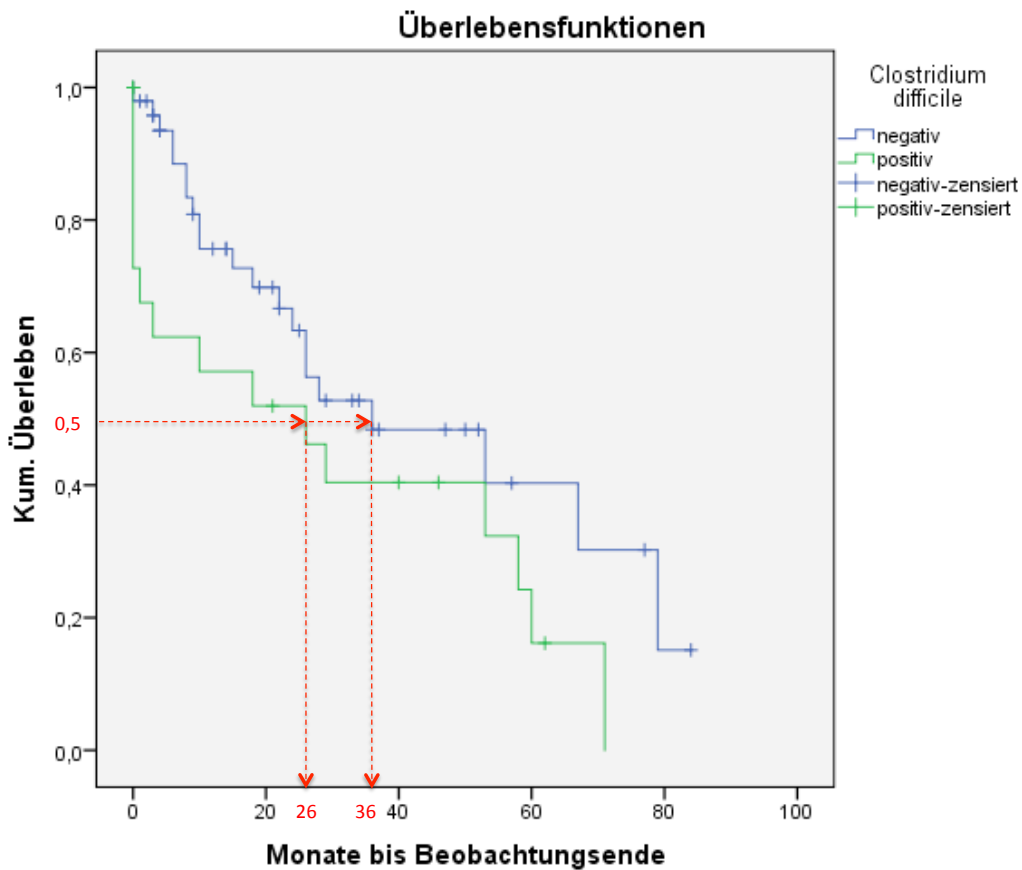


Abbildung 5: Überlebensfunktion nach Kaplan-Meier des Clostridium-Kollektivs, Log-Rank=0,063, die roten Markierungen zeigen die medianen Überlebenszeiten der 'CP'- bzw. der 'CN'-Patienten bei 26 bzw. 36 Monaten

Betrachtet wird der Eintritt des Versterbens, das durch Zählung der überlebten Monate (= Monate bis Beobachtungsende, dargestellt auf X-Achse) seit der Diagnose CDAD quantifiziert wird. Der Log-Rank-Test ergab einen Signifikanzwert von 0,063. Damit besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den 'CP'- und 'CN'-Patienten bezüglich ihres Mortalitätsrisikos.

Die mediane Überlebenszeit beträgt bei den 'CP'-Patienten 26 Monate und bei den 'CN'-Patienten 36 Monate nach Beginn der Diarrhoe (siehe rote Markierungen in Abbildung 5).

Insgesamt wurden 34 Patienten für die Berechnung der Überlebenskurven nach Kaplan-Meier zensiert. Davon schieden 14 Patienten aus der Studie wegen Zentrumswechsel oder Nierentransplantation aus (→ lost to follow-up) und 20 Patienten überlebten bis zum Studienende.

4.3 Clostridium difficile-Rezidive

Von den insgesamt 22 'CP'-Patienten erkrankten acht Patienten an einem C. diff-Rezidiv ($8/22 = 36,4\%$). Im Weiteren wird diese Patientengruppe als 'Clostridium Positiv Rezidiv' (= 'CPR') bezeichnet. Die 14 Patienten, die nur einmal an CDAD erkrankten werden im Folgenden 'Clostridium positiv Einmal' (= 'CPE') genannt.

4.3.1 Klinische Parameter

Tabelle 20 zeigt eine Übersicht der signifikanten Parameter den 'CPR', 'CPE' und 'CN'-Patienten im Vergleich:

<i>klinische Parameter</i>	<i>Gesamt-kollektiv</i>	<i>'CPR'</i> n = 8	<i>'CPE'</i> n = 14	<i>'CN'</i> n = 49	<i>Test</i>	<i>p-Wert</i>
Alter bei Befund* (Jahre)	73,50 ± 7,68	78,25 ± 6,11	70,79 ± 7,28	**	T-Test	0,020
Diabetes mellitus*	n = 42	n = 8	n = 3	n = 31	chi ² -Test	0,001
PPI-Einnahme*	n = 56	n = 5	n = 8	n = 43	chi ² -Test	0,023
Vorheriger Krankenhausaufenthalt*	n = 35	n = 6	n = 10	n = 19	chi ² -Test	0,030

Tabelle 20: Übersicht der klinischen Parameter den 'CPR', 'CPE' und 'CN'-Patienten,
 *= signifikante Parameter, p-Wert < 0,05, **= T-Test kann nur zwei Variablen prüfen,
 angegeben sind Mittelwerte ± Standardabweichungen

Im Vergleich zwischen den 'CPR' und 'CPE'-Patienten erwies sich das Alter als signifikanter Parameter in Bezug auf ein Rezidiv einer CDAD. Das mittlere Alter lag bei den 'CPR'-Patienten bei $78,25 \pm 6,11$ Jahren und bei den 'CPE'-Patienten bei $70,79 \pm 7,28$ Jahren. Die 'CPR'-Patienten waren im Vergleich zu den 'CPE'-Patienten signifikant älter (p-Wert = 0,020, T-Test).

Alle acht 'CPR'-Patienten waren an Diabetes mellitus erkrankt. Von den 14 'CPE'-Patienten waren drei und von den 49 'CN'-Patienten 31 an Diabetes mellitus erkrankt. Eine vorliegende Diabeteserkrankung, unabhängig von der Therapie, erwies sich als statistisch signifikanter Parameter für die Entstehung eines Rezidivs einer CDAD bei 'CPR'-Patienten (p-Wert = 0,001, chi²-Test).

Fünf der 'CPR'-Patienten, acht der 'CPE'-Patienten und 43 der 'CN'-Patienten nahmen einen Protonenpumpeninhibitor ein. Der Vergleich der drei Patientengruppen ergab ein signifikantes Ergebnis für die Entstehung eines Rezidivs (p-Wert = 0,023). Betrachtet man nur die 'CPR'-Patienten und die 'CPE'-Patienten nahmen

von den 8 'CPR'-Patienten 5 und von den 14 'CPE'-Patienten 8 Patienten einen PPI als Dauermedikation ein ($5/8 = 62,50\%$ vs. $8/14 = 57,14\%$). Deskriptiv konnte beim Vergleich der beiden Patientengruppen eine höhere Einnahmerate von PPI bei den 'CPR'-Patienten nachgewiesen werden, eine statistische Signifikanz bestand jedoch nicht (p -Wert = 0,806, χ^2 -Test).

Sechs der insgesamt acht 'CPR'-Patienten wurden innerhalb der letzten 60 Tage vor ihrer CDAD stationär aufgenommen. Von den 'CPE'-Patienten waren zehn Patienten und von den insgesamt 49 'CN'-Patienten waren nur 19 Patienten innerhalb von 60 Tagen vor der Diarrhoe im Krankenhaus (p -Wert = 0,030, χ^2 -Test) (siehe Tabelle 20).

4.3.2 Überlebenskurve der C. diff Rezidiv Patienten

Die Überlebenskurven der 'CPR'-Patienten im Vergleich zu den Überlebenskurven der 'CPE'- und 'CN'-Patienten zeigt Abbildung 6:

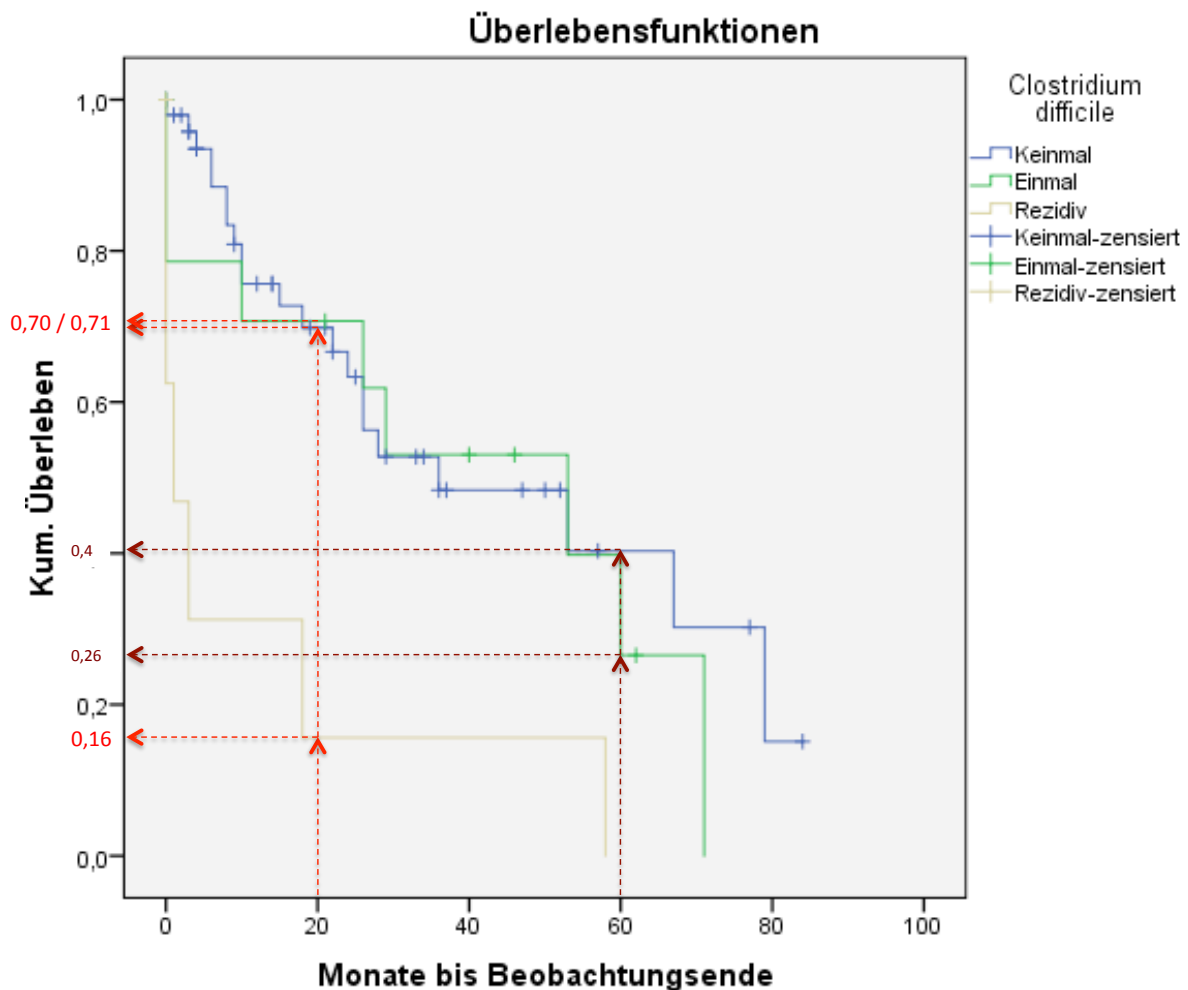


Abbildung 6: Überlebenskurve 'CPR'/'CPE'/'CN', Log-Rank=0,001,
die roten Markierungen zeigen die Überlebenswahrscheinlichkeiten nach 20 Monaten und
die braunen Markierungen zeigen die Überlebenswahrscheinlichkeiten nach 60 Monaten an

Die Überlebenskurven zeigen, dass die mittlere und mediane Überlebenszeit für Patienten, die keinmal ('CN') oder einmal ('CPE') an einer CDAD erkrankt waren, höher ist als die der Patienten, die an einem Rezidiv ('CPR') erkrankt waren. Dieser Unterschied zwischen den Patientengruppen ist nach Log-Rank signifikant auf dem 5% Niveau (p-Wert = 0,001).

Nach 20 Monaten haben Patienten, die keinmal ('CN') und einmal ('CPE') eine CDAD hatten, eine circa 70 bzw. 71 %ige Überlebenswahrscheinlichkeit, die Patienten mit einem Rezidiv ('CPR') dagegen nur eine circa 16 %ige Überlebenswahrscheinlichkeit bezogen auf den Beobachtungszeitraum (siehe rote Markierungen in Abbildung 6). Nach 60 Monaten Beobachtungszeit eines jeden Patienten waren

sieben von insgesamt acht `CPR`-Patienten verstorben, die `CPE`-Patienten hatten eine circa 26 %ige und die `CN`-Patienten eine circa 40 %ige Überlebenswahrscheinlichkeit (siehe braune Markierungen in Abbildung 6).

Insgesamt wurden 34 der 71 Patienten des Clostridium-Kollektivs für die Berechnung der Kaplan-Meier-Überlebenskurve zensiert. Dazu zählten 20 Patienten, die bis zum Studienende überlebten und 14 Patienten, die aus der Studie wegen Zentrumswechsels oder Nierentransplantation (\rightarrow lost to follow-up) innerhalb des Beobachtungszeitraumes ausschieden. Von den `CPR`-Patienten überlebte ein Patient ($1/8 = 12,5\%$), von den `CPE`-Patienten überlebten vier Patienten ($4/14 = 28,6\%$) und von den `CN`-Patienten 15 Patienten ($15/49 = 30,6\%$).

4.4 Norovirus-assoziierte Diarrhoe

Wie bereits in Kapitel 4.1 beschrieben, wurden bei der statistischen Auswertung des Norovirus-Kollektivs die 'NP'-Patienten (n = 8) mit den 'NN'-Patienten (n = 62) verglichen.

Tabelle 21 zeigt eine Übersicht der in dieser Arbeit analysierten, klinischen Parameter des Norovirus-Kollektivs, die mittels χ^2 -Test geprüft wurden:

klinische Parameter	Gesamtkollektiv	'NP' n = 8	'NN' n = 62	p-Wert
Geschlecht	m = 44, w = 26	m = 5, w = 3	m = 39, w = 23	0,982
Pflegedienst oder -heim	n = 26	n = 2	n = 24	0,450
Pflegeheim	n = 11	n = 2	n = 9	0,443
Diabetes mellitus	n = 43	n = 4	n = 39	0,480
Diabetes-Therapie*	Insulin=29 medikamentös=4 diätetisch=10	Insulin=1 medikamentös = 2 diätetisch = 1	Insulin = 28 medikamentös = 2 diätetisch = 9	0,011
Z.n. Malignom-erkrankung	n = 18	n = 3	n = 15	0,418
Gastroenterologische Erkrankungen	n = 39	n = 3	n = 36	0,270
Vorherige Antibiotika-therapie	n = 14	n = 1	n = 13	0,573
PPI-Einnahme	n = 61	n = 7	n = 54	0,974
Vorheriger Kranken- hausaufenthalt	n = 25	n = 4	n = 21	0,370
Z.n. Nieren- transplantation	n = 8	n = 0	n = 8	0,280
Immunsuppressive Therapie	n = 11	n = 0	n = 11	0,194
renale Grunderkran- kungen	renal = 49 renovaskulär = 20 postrenal = 1	renal = 3 renovaskulär = 5 postrenal = 0	renal = 46 renovaskulär = 15 postrenal = 1	0,077

Tabelle 21: Übersicht der klinischen Parameter des Norovirus-Kollektivs – χ^2 -Test,

*= signifikanter Parameter, p-Wert < 0,05

Tabelle 22 zeigt eine Übersicht der klinischen Parameter des Norovirus-Kollektivs, welche mittels T-Test oder Mann-Whitney U-Test geprüft wurden:

klinische Parameter	Gesamtkollektiv n = 70	'NP' n = 8	'NN' n = 62	Test	p-Wert
Alter bei Befund (Jahre)	65,30 ± 13,04	72,88 ± 13,03	64,32 ± 12,82	T-Test	0,115
BMI ($\frac{\text{kg}}{\text{m}^2}$)	25,17 ± 5,85	25,81 ± 6,13	25,09 ± 5,86	Mann-Whitney U-Test	0,772
CCI (Punkte)	5,31 ± 2,04	5,50 ± 2,07	5,29 ± 2,05	Mann-Whitney U-Test	0,681
CClage (Punkte)	7,39 ± 2,74	8,25 ± 3,06	7,27 ± 2,70	Mann-Whitney U-Test	0,382
Dialysedauer (Monate)	43,79 ± 42,57	41,50 ± 34,64	44,08 ± 43,72	Mann-Whitney U-Test	0,839

Tabelle 22: Übersicht der klinischen Parameter des Norovirus-Kollektivs –
T-Test und Mann-Whitney U-Test,
angegeben sind Mittelwerte ± Standardabweichung

Tabelle 23 zeigt eine Übersicht der erfassten Laborparameter des Norovirus-Kollektivs:

Laborparameter	Gesamtkollektiv	'NP'	'NN'	Test	p-Wert
1. CRP-Wert (mg/l)	16,12 ± 24,11	20,00 ± 32,04	15,58 ± 23,10	Mann-Whitney U-Test	0,880
1. Leukozyten- Wert (G/l)	7,84 ± 2,69	7,28 ± 2,26	7,92 ± 2,75	T-Test	0,478
2. CRP-Wert (mg/l)	26,60 ± 37,49	8,71 ± 6,10	28,76 ± 39,12	Mann-Whitney U-Test	0,353
2. Leukozyten- Wert (G/l)	8,29 ± 3,26	8,39 ± 2,04	8,28 ± 3,38	Mann-Whitney U-Test	0,751

Tabelle 23: Übersicht der Laborparameter des Norovirus-Kollektivs,
angegeben sind Mittelwerte ± Standardabweichung

4.4.1 Demographische Parameter

Bei den demographischen Parametern Geschlecht, Alter, Wohnsituation und BMI konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den 'NP'- und 'NN'-Patienten gezeigt werden (siehe Tabelle 21 und 22).

4.4.2 Komorbiditäten und Vorerkrankungen

Die erfassten Komorbiditäten Diabetes mellitus, Z.n. Malignomkrankung und Erkrankungen des gastroenterologischen Systems erwiesen sich als jeweils nicht signifikant.

Dahingegen war der Parameter Diabetes-Therapie signifikant mit einer Norovirus-Infektion assoziiert (p-Wert = 0,011, χ^2 -Test). Von den insgesamt 43 Patienten des Norovirus-Kollektivs mit Diabetes mellitus, wurden 29 Patienten mit Insulin, 4 medikamentös und 10 diätetisch therapiert. Von den 29 Patienten mit Insulin-Therapie und von den diätetisch eingestellten Patienten war jeweils nur ein Patient an einer Norovirus-Infektion erkrankt. Von den 4 medikamentös therapierten Patienten hingegen erkrankten insgesamt 2 Patienten an einer Norovirus Infektion. Das heißt, es wurden signifikant mehr Norovirus-Infektionen bei medikamentös therapierten Diabetikern beobachtet (siehe Tabelle 21).

4.4.3 Charlson-Komorbiditätsindex und altersadjustierter CCI

Weder der CCI noch der CClage waren im untersuchten Kollektiv statistisch signifikant mit einer Norovirus-Infektion assoziiert (siehe Tabelle 22).

4.4.4 Laborparameter

Keiner der untersuchten laborchemischen Parameter erwies sich als statistisch signifikant in Bezug auf eine Infektion mit Norovirus (siehe Tabelle 23).

4.4.5 Medikation

Auch die Einnahme eines Antibiotikums (innerhalb von 60 Tagen vor Einsetzen der Diarrhoe) oder die Therapie mit einem Protonenpumpeninhibitoren oder mit Immunsuppressiva war statistisch nicht signifikant (siehe Tabelle 21).

4.4.6 Andere Parameter

Die Parameter vorheriger Krankenhausaufenthalt (innerhalb von 60 Tagen vor Einsetzen der Diarrhoe) vorausgegangene Nierentransplantation, Dialysedauer und Art der renalen Grunderkrankung wurden mit dem χ^2 -Test auf ihre Signifikanz geprüft. Die Ergebnisse waren statistisch nicht signifikant. Die Dialysedauer wurde mit dem Mann-Whitney U-Test ebenfalls als statistisch nicht signifikant bezüglich einer Infektion mit Norovirus getestet (siehe Tabelle 21 und 22).

4.4.7 Analyse zur Mortalität

Aus dem Norovirus-Kollektiv starben insgesamt 32 Patienten während des Studienzeitraumes. Von den acht 'NP'-Patienten verstarben drei Patienten ($3/8 = 37,5\%$) und von den 62 'NN'-Patienten starben 29 Patienten ($29/62 = 46,8\%$).

Dokumentierte Todesursachen der 'NP'-Patienten waren: Ein Patient starb an einer Sepsis ($1/3 = 33,3\%$). Ein anderer Patient starb an einer gastrointestinalen Blutung ($1/3 = 33,3\%$). Ein weiterer Patient starb an einer Herzrhythmusstörung ($1/3 = 33,3\%$). Am Todestag dieses Patienten wurde zusätzlich ein positives Ergebnis für Norovirus bestätigt.

Von den 62 'NN'-Patienten verstarben insgesamt 29 Patienten ($29/62 = 46,8\%$). Sieben Patienten starben an einer Sepsis ($7/29 = 24,1\%$). Fünf andere Patienten starben an kardiogenen Ursachen (Arrhythmie, Herz-Kreislauf-Versagen und dekompensierte Herzinsuffizienz) ($5/29 = 17,2\%$). Drei Patienten starben an einer Pneumonie ($3/29 = 10,3\%$). Drei weitere Patienten starben an Kachexie ($3/29 = 10,3\%$). Jeweils ein Patient starb an einer gastrointestinalen Blutung, einem Apoplex, einem hypovolämischen Schock und einem neu diagnostizierten Bronchialkarzinom (jeweils $1/29 = 3,4\%$). Bei sieben Patienten ($7/29 = 24,1\%$) lagen keine dokumentierten Angaben zur Todesursache vor.

4.4.8 Überlebenskurven des Norovirus-Kollektivs

Die Überlebenskurven des Norovirus-Kollektivs zeigt Abbildung 7:

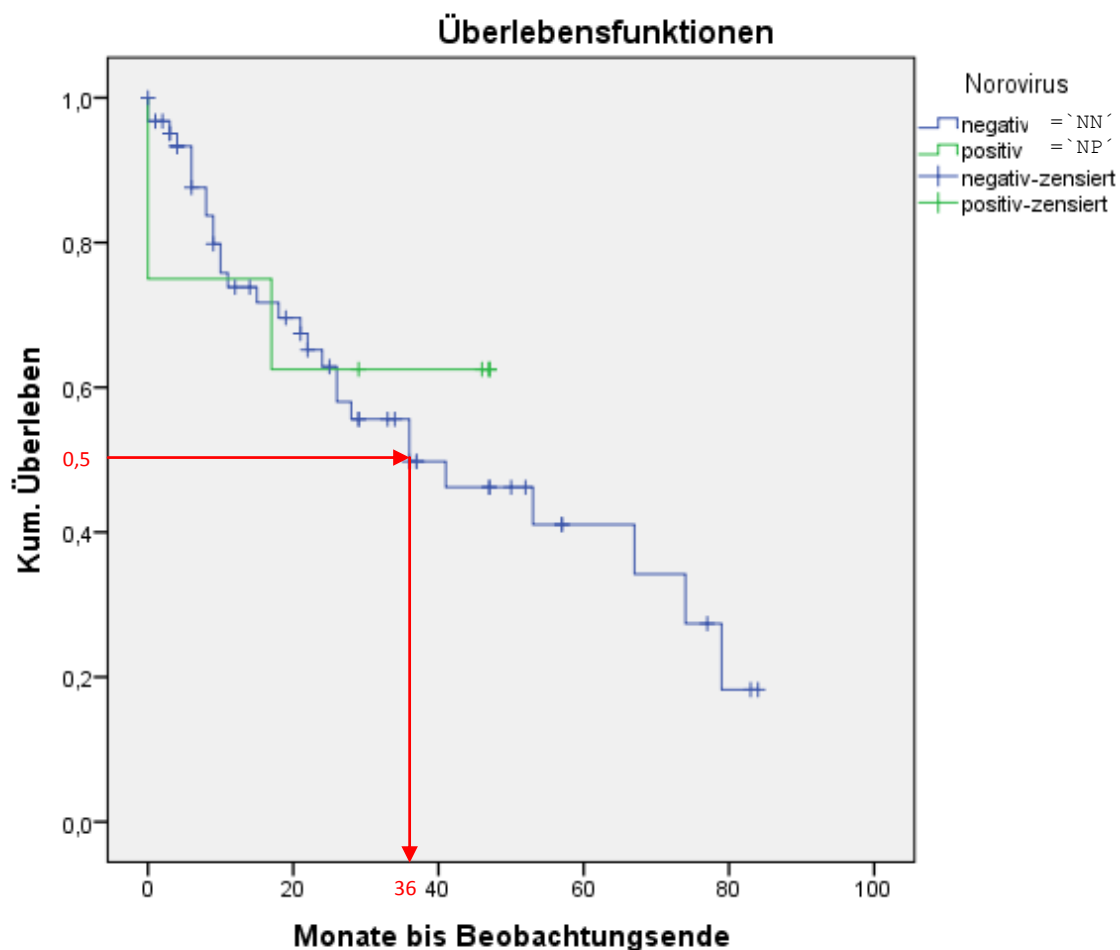


Abbildung 7: Überlebensfunktion nach Kaplan-Meier des Norovirus-Kollektivs, Log-Rank = 0,663, die rote Markierung zeigt die mediane Überlebenszeit der 'NN'-Patienten bei 36 Monaten

Der Log-Rank-Test für die Überlebenszeiten des Norovirus-Kollektivs im Beobachtungszeitraum ergab einen Signifikanzwert von 0,663. Das bedeutet, dass kein signifikanter Unterschied zwischen den 'NP'- und 'NN'-Patienten bezüglich ihres Mortalitätsrisikos besteht.

Die längste dokumentierte Überlebenszeit der 'NP'-Patienten lag bei 47 Monaten und die der 'NN'-Patienten bei 84 Monaten. Die mediane Überlebenszeit der 'NN'-Patienten betrug 36 Monate. Durch Zensierung von fünf der insgesamt acht 'NP'-Patienten, ergibt sich für diese Patientengruppe keine mediane Überlebenszeit (siehe Abbildung 7). Vier der fünf zensierten 'NP'-Patienten überlebten den Studienzeitraum und ein Patient schied vorzeitig aus der Studie aus (→ lost to follow-up).

5 Diskussion

5.1 Interpretation der Ergebnisse

5.1.1 Inzidenzen

Die Problemkeime *C. diff* und Norovirus gehören sowohl in Deutschland als auch weltweit zu den häufigsten Erregern nosokomialer Diarrhoe (Jansen, Ebert et al. 2014, Weis, John et al. 2014). Jansen, Ebert et al. beschreiben 99.799 Fälle von *C. diff* in Deutschland im Jahr 2011 (Haupt- und Nebendiagnosen stationärer Aufnahmen) (Jansen, Ebert et al. 2014). 2015 wurden vom RKI 89.045 Fälle von Norovirus in Deutschland postuliert (Robert-Koch-Institut 2015). Die hier präsentierte retrospektive Studie wies bei 29 von insgesamt 100 ambulanten Hämodialysepatienten mit Diarrhoe (29 %) eine Infektion mit einem der beiden Erreger – *C. diff* oder Norovirus – nach. Für *C. diff* lag die Inzidenz bei 22 % und für Norovirus bei 8 %. Für den Studienzeitraum von 14 Jahren ergeben sich durchschnittlich 1,57 Neuerkrankungen mit CDI und 0,57 Neuerkrankungen mit Norovirus pro 100 Hämodialysepatienten mit Diarrhoe pro Jahr.

5.1.1.1 Inzidenz von CDAD

Cunney et al. berichten in einer Übersichtsarbeit aus dem Jahr 1998 von einer *C. diff*-Inzidenz von 1,07 pro 100 Krankenhausaufnahmen bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung (Cunney, Magee et al. 1998). Diese Neuerkrankungsrate ist etwas geringer als die CDAD Inzidenz im untersuchten Kollektiv (1,07 vs. 1,57). Eine mögliche Ursache für diese Diskrepanz zwischen den Inzidenzen könnte eine wachsende Anzahl von CDI-Fällen in Deutschland insgesamt sein (Robert-Koch-Institut 2016). Desweiteren geht man davon aus, dass Dialysepatienten im Vergleich zu nierenerkrankten Patienten ohne Dialyse ein höheres Risiko haben, an einer CDI zu erkranken. Keddis, Khanna et al. bestätigen, dass Patienten mit Niereninsuffizienz und Langzeitdialysetherapie zweimal so häufig eine CDI entwickeln wie Patienten ohne Niereninsuffizienz und 1,33-mal so häufig wie nierenkranke Patienten ohne Dialysetherapie (Keddis, Khanna et al. 2012). Als dritte Ursache für die Diskrepanz ist die Untererfassung aller CDI-Fälle bei den landesweiten Dokumentationen zu nennen (Davies, Longshaw et al. 2014, Jansen, Ebert et al. 2014). Zusammenfassend bestätigen die Ergebnisse der hier vorliegenden Studie zur Inzidenz von CDAD bei ambulanten Hämodialysepatienten, dass diese Infektion bei Dialysepatienten eine sehr häufig auftretende Erkrankung ist.

5.1.1.2 Inzidenz von Norovirus-assoziiierter Diarrhoe

Die Inzidenz der Norovirus-Infektionen in Deutschland im Jahr 2015 lag laut Angaben des RKI bei 110 pro 100.000 Einwohner (= 0,0011). Die Neuerkrankungsrate einer

Norovirus-Infektion dieser Arbeit liegt mit 0,57 deutlich über der gesamten deutschen Inzidenz (0,57 vs. 0,0011). Inzidenzzahlen zu Norovirus-Infektionen bei Dialysepatienten existieren in der Literatur bis dato nicht. Hämodialysepatienten gelten als Risikogruppe für Infektionen (siehe auch Kapitel 1.2). Das Immundefizit der Hämodialysepatienten wird zusätzlich durch Anämie, Vitaminmangel und Bioinkompatibilität von Dialysemembranen verstärkt (Mettang and Kuhlmann 2015). Bok und Green beschreiben ein erhöhtes Risiko für eine Infektion mit Norovirus bei immungeschwächten Menschen (Bok and Green 2012). Dies könnte die Diskrepanz zwischen der Inzidenz von Norovirus-Infektionen dieser Arbeit und der Gesamt-Inzidenz von Norovirus-Fällen in Deutschland erklären. Außerdem wird, wie für die *C. diff*-Infektionen, auch für die Norovirus-Infektionen eine Untererfassung in Deutschland beschrieben (Bernard, Werber et al. 2014).

5.1.2 Klinische und laborchemische Parameter des Clostridium-Kollektivs

5.1.2.1 Demographische Parameter

Das Alter zeigte sich in der hier vorliegenden Studie als statistisch signifikanter Parameter für eine CDAD. Die *C. diff*-positiven Hämodialysepatienten waren durchschnittlich 73,50 Jahre alt, nur 27,27 % waren unter 70 Jahre. Daten des RKI bestätigen, dass die schweren Fälle der *C. diff*-Erkrankungen (Definition der schweren CDI siehe Kapitel 1.4.2) überwiegend bei älteren Patienten auftreten (Robert-Koch-Institut 2013). Es liegen Studien zu nosokomial erworbener CDI vor, welche ähnliche Beobachtungen wie die hier vorliegende Arbeit beschreiben. Vonberg, Schwab et al. legen in ihrer Beobachtungsstudie über *C. diff*-Infektionen in Deutschland dar, dass besonders über 60-jährige stationäre Patienten von einer nosokomialen CDI betroffen sind (Vonberg, Schwab et al. 2007). Eine prospektive kanadische Studie konnte ebenfalls eine altersspezifische Inzidenz und Mortalität bei Patienten über 50 bzw. 60 Jahren für nosokomiale Infektionen mit *C. diff* nachweisen (Loo, Poirier et al. 2005). Eine amerikanische Querschnittsstudie berichtet hingegen, dass an einer ambulant erworbenen CDI im Vergleich zur nosokomialen CDI signifikant jüngere Patienten erkranken (50 vs. 72 Jahre, p-Wert < 0,001) (Khanna, Pardi et al. 2012). Die diskrepanten Ergebnisse der Studie von Khanna et al. im Vergleich zu der hier vorliegenden Arbeit deuten darauf hin, dass ambulante Hämodialysepatienten im Vergleich zu nicht-dialysepflichtigen ambulanten Patienten erst in einem fortgeschrittenem Alter (> 73 Jahre) an einer CDAD erkranken.

Die *C. diff*-Rezidiv-Patienten (= 'CPR') dieser Arbeit waren im Durchschnitt mit 78,25 Jahren signifikant älter als die *C. diff*-Patienten, die nur einmal im Beobachtungszeitraum an *C. diff* erkrankt waren (= 'CPE'). Eine amerikanische Metaanalyse berichtet ebenfalls über ein höheres Risiko für eine wiederkehrende *C. diff*-Erkrankung bei stationären Patienten > 65 Jahren (OR: 1,62; 95% CI 1,11 - 2,36; p-Wert = 0,0012)

(Garey, Sethi et al. 2008). Diese Beobachtung bestätigen auch die Studien von Pham et al. und Chung et al. (Pham, Luce et al. 2015, Chung, Kim et al. 2016).

Die bevölkerungsbezogene Studie von Khanna et al. wies eine unterschiedliche geschlechtsspezifische Inzidenz der ambulant erworbenen CDI auf. Es zeigte sich ein höheres Risiko für Frauen im Vergleich zu Männern (76 % vs. 60 %), an einer ambulanten CDI zu erkranken (Khanna, Pardi et al. 2012). Daten zu nosokomial-erworbener CDI bestätigen ebenfalls eine erhöhte Inzidenz bei weiblichen Patienten (Thomas, Stevenson et al. 2002, Esteban-Vasallo, Pellicer et al. 2016). Eine geschlechtsspezifisch unterschiedliche Inzidenz konnte in der vorliegenden Arbeit jedoch nicht bestätigt werden. Männliche und weibliche ambulante Hämodialysepatienten scheinen im Vergleich zu den Patienten der oben genannten Studien kein unterschiedlich hohes Risiko zu haben, an einer CDAD zu erkranken.

Eine deutsche Querschnittsstudie beobachtete 240 Pflegeheimbewohner im Vergleich zu 249 Menschen, die in einem häuslichen Umfeld wohnten und sich selbst versorgten, im Bezug auf eine CDI. Es zeigte sich, dass die Pflegeheimbewohner ein höheres Risiko hatten, an einer CDI zu erkranken im Vergleich zu den Studienteilnehmern, die im häuslichen Umfeld wohnten (Arvand, Moser et al. 2012). In der vorliegenden Studie zeigte sich jedoch die Wohnsituation der ambulanten Hämodialysepatienten – ob Pflegeheim, Pflegedienst oder häusliches Umfeld – als statistisch nicht signifikant für eine CDAD. Grund für das diskrepante Ergebnis könnte sein, dass es viel wahrscheinlicher für die ambulanten Hämodialysepatienten der hier vorliegenden Studie war, an einer CDAD zu erkranken, als für die insgesamt gesünderen Studienteilnehmer der Querschnittsstudie von Arvand et al..

Eine amerikanische Fall-Kontrollstudie fand keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen einem erhöhten BMI und einer ambulant- oder nosokomial-erworbenen CDI (Punni, Pula et al. 2015). Der Parameter Body-Mass-Index wurde auch in der hier vorliegenden Studie für die Entwicklung einer CDAD bei ambulanten Hämodialysepatienten als statistisch nicht signifikant nachgewiesen. Ein erhöhter BMI scheint im Allgemeinen kein Einflussfaktor bezüglich der Entstehung einer CDAD zu sein.

5.1.2.2 Komorbiditäten und Vorerkrankungen

In dieser Arbeit zeigte sich der Parameter Z.n. Malignomerkrankung als statistisch signifikant in Bezug auf die Entstehung einer CDAD bei ambulanten Hämodialysepatienten. Eine retrospektive Fall-Kontroll-Studie aus China bestätigt dieses Ergebnis für eine nosokomial-erworbene CDI. Es zeigte sich, dass eine Krebserkrankung in der Vorgeschichte der Patienten eine Infektion mit *C. diff* begünstigte (p-Wert < 0,001) (Huang, Wu et al. 2014). Es besteht also ein möglicher direkter Zusammen-

hang zwischen einer nicht-aktiven Malignomkrankung und einer nosokomialen CDI bzw. einer ambulant erworbenen CDAD bei Hämodialysepatienten.

Für eine rezidivierende CDI bei Hämodialysepatienten mit einer Malignomkrankung in der Vorgeschichte konnte in dieser Arbeit kein statistisch signifikantes Ergebnis nachgewiesen werden. Dagegen gibt es in der Literatur Daten, die einen solchen Zusammenhang beschreiben. Hikone et al. und Chung et al. wiesen einen signifikanten Zusammenhang zwischen einer Malignomkrankung in der Vorgeschichte des Patienten und einer rezidivierenden CDI nach (Hikone, Ainoda et al. 2015, Chung, Kim et al. 2016).

Wenisch et al. zeigten in ihrer Querschnittsstudie, dass eine Diabeteserkrankung ein unabhängiger Risikofaktor für eine schwere nosokomiale CDI ist (OR 4.30, 95% CI 1.57–11.76, $p = 0.004$) (Wenisch, Schmid et al. 2012). Im Gegensatz dazu zeigte sich in der hier vorliegenden Arbeit eine Diabeteserkrankung bei ambulanten Hämodialysepatienten in Bezug auf eine CDAD als statistisch nicht signifikant. Jedoch bestätigte sich eine Diabeteserkrankung als statistisch gesicherter Risikofaktor für eine rezidivierende CDI. Ambulante Hämodialysepatienten mit einer Diabeteserkrankung scheinen im Vergleich zu stationären Patienten kein erhöhtes Risiko für eine CDAD haben. Sie erkranken jedoch wahrscheinlicher an einem CDI-Rezidiv als Patienten ohne diese Komorbidität.

Der Parameter gastroenterologische Erkrankungen zeigte sich in der hier vorliegenden Studie ebenfalls als statistisch nicht signifikant für eine CDAD. In der Literatur existieren bislang nur wenige Studien über den Zusammenhang einer CDI und gastroenterologischen Erkrankungen. Eine amerikanische Fall-Kontroll-Studie beschreibt bei Patienten mit ambulant-erworbener CDI einen Zusammenhang zwischen chronisch entzündlichen Darmerkrankungen und einer rezidivierenden CDI. 9% der Patienten mit rezidivierender CDI und nur 1,7% der Patienten mit einmaliger Episode einer CDI hatten eine chronisch entzündliche Darmerkrankung (p -Wert = 0.03) (Carpenter, Hennessey et al. 2015).

5.1.2.3 Charlson-Komorbiditätsindex und altersadjustierter CCI

Viele Studien beschreiben einen Zusammenhang zwischen dem Charlson-Komorbiditätsindex und einer CDI. So auch eine prospektive Studie mit 11.751 stationären Patienten. Es zeigte sich ein signifikantes Ergebnis für den CCI und den CClage in Bezug auf eine CDI (p -Wert < 0,001) (Kurti, Lovasz et al. 2015). Friedman et al. berichten in ihrer Kohortenstudie über einen höheren Komorbiditätsindex bei Pflegeheimbewohnern mit CDI im Vergleich zu Pflegeheimbewohnern ohne diese Infektion (CCI: 3.0 ± 1.9 vs. 2.2 ± 1.8) (Friedman, Navaratnam et al. 2014). Hardt et al. beschreiben in ihrer retrospektiven Analyse von 124 stationären Patienten mit CDI den CCI darüber hinaus als unabhängigen Risikofaktor für eine schwere C. diff-

Erkrankung (p -Wert = 0,05) (Hardt, Berns et al. 2008).

In der hier vorliegenden Arbeit konnte der Parameter CCI jedoch als nicht signifikant im Zusammenhang mit einer CDAD nachgewiesen werden. Die Anzahl der in den CCI eingehenden Komorbiditäten scheint im untersuchten Kollektiv zwischen den Patienten mit und ohne CDAD nicht aussagekräftig genug zu sein, um ein statistisch signifikantes Ergebnis in Bezug auf einen erhöhten CCI und einer CDAD zu berechnen. Ein möglicher Grund hierfür könnte sein, dass das Studienkollektiv der hier vorliegenden Arbeit Patienten mit terminaler dialysepflichtiger Niereninsuffizienz und insbesondere ältere sowie multimorbide Patienten umfasst. Der Mittelwert des CCI beziehungsweise des CClage liegt bei den Patienten des Clostridium-Kollektivs bei 5,35 bzw. 7,62 Punkten, was die hohe Morbidität und das hohe Alter der Studienteilnehmer dieser Arbeit widerspiegelt. Im Vergleich dazu ist der Mittelwert des CCI der Patienten von anderen Studien weit geringer, so liegt er beispielsweise in der retrospektiven Kohortenstudie von Friedman et al. nur bei 2,60 Punkten (Friedman, Navaratnam et al. 2014).

Der altersadjustierte CCI (= CClage) hingegen stellte sich bei den hier untersuchten ambulanten Hämodialysepatienten als signifikanter Risikofaktor für eine CDAD heraus. Der CClage scheint im Vergleich zum CCI eine präzisere Aussagekraft über das Outcome von ambulanten Hämodialysepatienten zu treffen. Das bestätigt auch eine niederländische Studie, bei der 4 Komorbiditätsindices (Khan, Davies, Charlson und ein für die Studie neu entwickelter Index) verglichen wurden. Es zeigte sich, dass bei Hinzunahme des Alters jeder der Indices eine validere prognostische Aussagekraft zeigte (van Manen, Korevaar et al. 2002).

5.1.2.4 Laborparameter

In der hier vorliegenden Studie wurden bei den *C. diff*-positiven Patienten (= 'CP') erhöhte CRP-Werte gemessen. Die Höhe des CRP-Wertes, welcher am Tag der Diarrhoe oder unmittelbar vor der Diarrhoe ermittelt wurde (= 1. CRP-Wert), zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Patientengruppen 'CP' und 'CN' an. Die hohen Standardabweichungen der beiden Mittelwerte zeigen, dass die gemessenen CRP-Werte des Patientenkollektivs eine weite Streuung aufweisen. Hardt et al. wiesen in ihrer retrospektiven Studie mit 124 stationären Patienten nach, dass ein erhöhter CRP-Wert zum Diagnosezeitpunkt einer CDAD ein signifikanter Risikofaktor für eine schwere *C. diff*-Erkrankung ist (p -Wert < 0,001) (Hardt, Berns et al. 2008). Eine englische Kohortenstudie mit 158 stationären CDAD-Patienten zeigte, dass ein erhöhter CRP-Wert ($\text{CRP} \geq 150 \text{ mg/l}$) mit einer höheren Mortalität assoziiert war (Bhangu, Bhangu et al. 2010). Der CRP-Wert zeigt als Akute-Phase-Protein unspezifisch Entzündungen des Körpers an. Die Ergebnisse dieser Studie belegen,

dass der CRP-Wert ein verlässlicher Marker in Bezug auf eine CDAD bei ambulanten Hämodialysepatienten ist.

Eine spanische prospektive Studie mit 348 stationären Patienten mit gesicherter CDAD beschreibt, dass eine Leukozytenzahl von > 15 G/l einen Risikofaktor für eine rezidivierende CDAD darstellt (p -Wert = 0,013) (Rodríguez-Pardo, Almirante et al. 2013). In der hier vorliegenden Studie erwiesen sich erhöhte Leukozyten-Werte in Bezug auf eine CDAD bei ambulanten Hämodialysepatienten als statistisch nicht signifikant. Eine erhöhte Leukozytenzahl scheint demnach kein adäquater Messwert zur Ermittlung einer CDAD bei ambulanten Hämodialysepatienten zu sein.

5.1.2.5 Medikation

Der Zusammenhang zwischen der Einnahme von PPI und einer CDI wird in der Literatur kontrovers diskutiert.

Eine kanadische Metaanalyse zeigte eine statistisch signifikante Inzidenzsteigerung einer CDAD bei Patienten mit PPI-Medikation (Janarthanan, Ditah et al. 2012). Aseeri et al. veröffentlichten 2008 eine retrospektive Fall-Kontroll-Studie aus den USA mit 94 Fall- und 94 Kontroll-Patienten. Bei Patienten mit einer PPI-Behandlung wurde ein 3,6-fach erhöhtes Risiko für die Entstehung einer CDAD nachgewiesen. 76,6 % der Fallpatienten, aber nur 42,6 % der Kontrollpatienten nahmen einen PPI zur Reduktion der Magensäure ein (p -Wert = 0,030) (Aseeri, Schroeder et al. 2008). Andere Studien zeigen dagegen, dass eine PPI-Einnahme scheinbar keinen Risikofaktor für die Entstehung einer CDI darstellt (Lowe, Mamdani et al. 2006, Wilcox, Mooney et al. 2008).

In der vorliegenden Studie konnte zwar eine statistische Signifikanz ermittelt werden, aber die Ergebnisse deuten eher auf eine protektive Wirkung einer PPI-Einnahme in Bezug auf eine Erkrankung mit *C. diff* bei ambulanten Hämodialysepatienten hin. Aktuelle Studien beschreiben ebenfalls, dass durch die Einnahme von PPI eine Veränderung im gastrointestinalen Mikrobiom beobachtet wird und dadurch die protektive Funktion der Darmflora auch während einer Antibiotika-Einnahme erhalten bleibt (Freedberg, Toussaint et al. 2015, Rosen, Hu et al. 2015, Faleck, Salmasian et al. 2016).

In der hier vorliegenden Studie nahmen von den acht Rezidiv-Patienten fünf und von den 14 Patienten, die nur einmal an *C. diff* erkrankt waren, acht Patienten einen PPI als Dauermedikation ein. Deskriptiv konnte bei den Rezidiv-Patienten eine höhere Einnahmerate von PPI nachgewiesen werden, eine statistische Signifikanz bestand jedoch nicht. Im Gegensatz zu den hier vorgestellten Ergebnissen wies eine retrospektive kanadische Kohorten-Studie hingegen ein signifikant höheres Risiko für stationäre Patienten mit PPI-Dauermedikation für eine wiederkehrende CDI nach. Die Patienten, die einen PPI einnahmen erkrankten wahrscheinlicher an einem

C. diff-Rezidiv als die Patienten ohne PPI-Einnahme (28,8 % vs. 20,6 %; p-Wert = 0,007) (McDonald, Milligan et al. 2015).

Zusammenfassend zeigt die hier vorliegende Studie diskrepante Ergebnisse zur PPI-Einnahme in Bezug auf eine CDAD: einmal zeigt sich die PPI-Einnahme als scheinbar protektiver Faktor vor einer CDAD und ein andermal als (deskriptiver) Risikofaktor für eine rezidivierende CDAD. Durch die Untersuchung eines größeren Kollektivs ambulanter Hämodialysepatienten könnte man möglicherweise in Bezug auf diese Fragestellung aussagekräftigere Ergebnisse erzielen.

Eine amerikanische Kohortenstudie berichtet, dass ambulante Patienten mit einer Antibiotika-Einnahme innerhalb von 30 Tagen nach der CDI wahrscheinlicher an einem CDI-Rezidiv erkranken, als ambulante Patienten ohne Antibiotika-Einnahme (p-Wert = 0.005) (Shivashankar, Khanna et al. 2014). Der Parameter Antibiotikatherapie wird auch in zahlreichen anderen Studien als Risikofaktor für eine CDAD beschrieben. Antibiotika zerstören die aeroben Organismen des Darmes, wodurch es schneller zu einer Infektion mit pathogenen Keimen, wie *Clostridium difficile* kommen kann. Vor allem die Einnahme von Cephalosporinen der dritten Generation und von Clindamycin kann eine Infektion mit C. diff begünstigen (Spencer 1998, Kim, Toy et al. 2011, DePestel and Aronoff 2013, Marwick, Yu et al. 2013). Im Gegensatz zu den publizierten Daten zeigte sich in der vorliegenden Studie die Einnahme von Antibiotika (innerhalb von 60 Tagen vor der Diarrhoe) als statistisch nicht signifikant mit einer CDAD assoziiert. Ein möglicher Grund für die Diskrepanz der Daten der hier vorliegenden Studie könnte sein, dass die Patientenzahl der Hämodialysepatienten mit Antibiotika-Einnahme (n = 17) zu gering ausgefiel. Eine Untersuchung von insgesamt mehr ambulanten Dialysepatienten mit Antibiotika-Einnahme, die im zeitlichen Zusammenhang mit einer Diarrhoe stand, könnte ein signifikantes Ergebnis aufweisen.

Auch die beiden Parameter Diabetes-Therapie und immunsuppressive Therapie erbrachten im untersuchten Studienkollektiv keine statistische Signifikanz. Keine der Therapien – weder Diabetes- noch immunsuppressive Therapie – scheint einen Einfluss auf die Entstehung einer CDAD bei ambulanten Hämodialysepatienten zu haben.

5.1.2.6 Andere Parameter

Ein vorheriger Krankenhausaufenthalt bestätigte sich in dieser Arbeit als signifikanter Parameter für eine CDAD. 16 der insgesamt 22 positiven C. diff-Patienten und nur 19 der insgesamt 39 negativen C. diff-Patienten waren innerhalb von 60 Tagen vor der Diarrhoe stationär im Krankenhaus gewesen. In der Studie von Tirath et al. wurde bei der Mehrzahl der CDI-positiven Dialysepatienten ein Krankenhaus- oder ein Intensivstationsaufenthalt innerhalb von 90 Tagen vor der Diagnose dokumentiert

(Tirath, Tadros et al. 2016).

Viele Studien bestätigen diese Ergebnisse auch bei Nicht-Dialysepatienten, so zum Beispiel eine retrospektive amerikanische Kohortenstudie mit 36.086 stationären Patienten. Dabei erwies sich ein Krankenhausaufenthalt innerhalb von 60 Tagen vor einer Erkrankung mit *C. diff* als statistisch signifikant (42,1 % vs. 24,0 %, RR 2,3, 95% CI 1,9-2,8) (Dubberke, Reske et al. 2007). Friedman et al. konnten ebenfalls belegen, dass Pflegeheimbewohner mit einem vorausgegangenen Krankenhausaufenthalt wahrscheinlicher an einer CDI erkrankten, als Pflegeheimbewohner ohne vorherige Hospitalisation (63% vs. 9%, p-Wert < 0,0001) (Friedman, Navaratnam et al. 2014). Ebenso berichten Kurti et al. darüber, dass ein vorausgegangener Krankenhausaufenthalt innerhalb der letzten zwölf Monate vor der Infektion ein Risikofaktor für eine nosokomial erworbene CDI bei stationären Patienten ist (p-Wert < 0,001) (Kurti, Lovasz et al. 2015).

Auch bei der Analyse der *C. diff*-Rezidiv-Patienten in dieser Arbeit zeigte sich der Parameter Krankenhausaufenthalt mit einem statistisch signifikanten Ergebnis in Bezug auf eine CDAD. Eine britische Studie mit 2.043 Patienten (davon 1191 stationäre Patienten) belegt ebenfalls, dass ein Krankenhausaufenthalt (4-12 Wochen vor Diagnose) eine wiederkehrende CDI begünstigt (p-Wert = 0,006) (Eyre, Walker et al. 2012).

Ein vorausgegangener Krankenhausaufenthalt bestätigt sich sowohl in der Literatur als auch in der vorliegenden Arbeit bei ambulanten Hämodialysepatienten in jeglicher Hinsicht als Risikofaktor für eine CDAD.

Mehreren Studien berichten, dass Patienten nach einer Nierentransplantation ein höheres Risiko für eine CDI zeigen (West, Pirenne et al. 1999, Niemczyk, Leszczyński et al. 2004, Stelzmueller, Goegele et al. 2007). In der vorliegenden Studie zeigte sich jedoch keine statistische Signifikanz in Bezug auf den Z.n. Nierentransplantation. Mit nur acht Studienpatienten mit Z.n. Nierentransplantation konnte kein aussagekräftiges Ergebnis erlangt werden.

Die Parameter Dialysedauer und renale Grunderkrankung erwiesen sich in dieser Studie ebenfalls als statistisch nicht signifikant in Bezug auf eine CDAD. Die Zeit der Dialysebehandlung sowie die zugrundeliegende renale Erkrankung zeigten keinen Einfluss auf das Risiko einer CDAD.

Allgemein ist festzustellen, dass die Studienlage zu Risikofaktoren einer CDAD bei Hämodialysepatienten bislang noch unzureichend ist und dass es vor allem an prospektiven Studien mit großen Kollektiven bestehend aus ambulanten Dialysepatienten mangelt.

5.1.3 Klinische und laborchemische Parameter des Norovirus-Kollektivs

Eine aktuelle retrospektive Fall-Kontrollstudie mit 593 Nierentransplantierten Patienten beschreibt ein höheres Alter als statistisch signifikanten Risikofaktor für eine Norovirus-Infektion (p -Wert = 0,04). Das mittlere Alter der Norovirus-positiven-Patienten war mit $53,0 \pm 16,0$ Jahren deutlich höher als das der Norovirus-negativen-Patienten mit nur $49,5 \pm 50,9$ Jahren. (Brakemeier, Taxeidi et al. 2016). Mattner et al. berichten, dass ein Patientenalter > 65 Jahre ein Risikofaktor für eine länger als zwei Tage andauernde Norovirus-assoziierte-Diarrhoe ist (Mattner, Sohr et al. 2006). Hall et al. beschreiben, dass ältere Personen im Alter von ≥ 65 Jahren die höchste Mortalitätsrate bei den Norovirus-assoziierten Todesfällen zeigen (Hall, Curns et al. 2012).

In der hier vorliegenden Studie ist zwar deskriptiv ein deutlicher Altersunterschied zwischen den 'NP'- und den 'NN'-Patienten zu erkennen, der Parameter Alter konnte aber kein statistisch signifikantes Ergebnis erzielen. Dies war wahrscheinlich durch die geringe Anzahl der 'NP'-Patienten ($n = 8$) im Vergleich zu der Anzahl der 'NN'-Patienten ($n = 62$) bedingt (siehe dazu Kapitel 5.2 Limitationen der Studie).

In vielen Studien wird von einem erhöhten Risiko für eine Norovirus-Infektion bei Patienten, die in einem Pflegeheim leben berichtet (Caul 1994, Lopman, Reacher et al. 2004). Trivedi et al. berichten, dass von insgesamt 1257 Pflegeheimen 308 Heime mit 407 Norovirus-Ausbrüchen betroffen waren und dass Pflegeheimbewohner ≥ 90 Jahre eine um 28 % höhere Mortalität während des Zeitraums eines Ausbruches zeigten (Trivedi, DeSalvo et al. 2012). In der hier vorliegenden Studie zeigte jedoch der Parameter Wohnsituation kein statistisch signifikantes Ergebnis. Das kann daran liegen, dass nur zwei von insgesamt acht Norovirus-positiven Patienten in einem Pflegeheim lebten. Um eine statistische Relevanz zu beweisen, bedarf es vermutlich einer Studie mit weitaus größerer Patientenzahl.

Der demographische Parameter Geschlecht erbrachte ebenfalls kein signifikantes Ergebnis, es scheint also keinen Unterschied zwischen weiblichen und männlichen ambulanten Hämodialysepatienten in Bezug auf das Risiko für eine Norovirus-Infektion zu geben. 2015 erschien eine chinesische Beobachtungsstudie, in der gezeigt werden konnte, dass insgesamt mehr männliche als weibliche ambulante Patienten an einer Norovirus-Infektion erkrankt waren (p -Wert = 0,001). Betrachtet man jedoch gesondert die Patientengruppe mit einem Alter > 44 Jahren, war die Geschlechterverteilung wie auch in der hier vorliegenden Studie gleich (Xue, Pan et al. 2015).

Die Komorbiditäten Diabetes mellitus, Malignom in der Vorgeschichte und Erkrankungen des gastroenterologischen Systems, sowie der CCI, CClage und die Laborparameter wiesen ebenfalls keine statistisch signifikanten Ergebnisse in Bezug

auf eine Norovirus-Infektion auf. Dies kann an der geringen Patientenzahl des Gesamt-Kollektivs ($n = 70$) und dem Missverhältnis der Patientenzahlen in den beiden Vergleichskollektiven liegen ('NP'- Kollektiv ($n = 8$) vs. 'NN'- Kollektiv ($n = 62$)).

Überraschenderweise konnte bezüglich der Diabetes-Therapie in der vorliegenden Studie ein statistisch signifikantes Ergebnis festgestellt werden. Bei einer Insulin-Therapie oder einer medikamentösen Einstellung des Diabetes mellitus erkrankten die Patienten weniger häufig an Norovirus. Dies scheint vermutlich eine Zufallsbeobachtung zu sein, da in dieser Arbeit insgesamt nur vier Norovirus-positive-Patienten mit Diabetes mellitus beobachtet wurden. In der Literatur existieren bisher auch keine Publikationen, die einen solchen Zusammenhang beschreiben.

Einige Studien berichten über eine immunsuppressive Therapie als Risikofaktor für eine Infektion mit Norovirus (Belliot, Lopman et al. 2014, Ghosh, Malik et al. 2016). Zusätzlich beschreiben weitere Studien, dass eine iatrogene Immunsuppression, sei es nach einer Organtransplantation oder einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation, bei den Patienten eine chronische Norovirus-Infektion mit persistierender Diarrhoe über viele Monate verursachen kann (Lee, Pang et al. 2008, Roddie, Paul et al. 2009, Roos-Weil, Ambert-Balay et al. 2011). Die vorliegende Arbeit konnte kein statistisch signifikantes Ergebnis für den Parameter immunsuppressive Therapie in Bezug auf eine Norovirus-Infektion feststellen. Diese diskrepan-ten Ergebnisse resultieren wahrscheinlich aus der insgesamt geringen Patientenzahl mit immunsuppressiver Therapie ($n = 11$) im Studienkollektiv. Auch die anderen Medikationen wie Antibiotika-Einnahme und PPI-Einnahme zeigten keine statistische Signifikanz im Norovirus-Kollektiv.

Sowohl ein Krankenhausaufenthalt als auch eine zurückliegende Nieren-transplantation werden in der Literatur als Risikofaktoren für eine Norovirus-Infektion beschrieben (Lopman, Reacher et al. 2004, Roos-Weil, Ambert-Balay et al. 2011). In der vorliegenden Arbeit konnten jedoch keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne Norovirus-Infektion festgestellt werden. Auch für die Parameter Dialysedauer und renale Grunderkrankung zeigte sich kein statistisch signifikantes Ergebnis.

Insgesamt konnten im Norovirus-Kollektiv dieser Arbeit keine signifikanten Ergebnisse festgestellt werden. Dies liegt wahrscheinlich an der geringen Anzahl an Norovirus-positiven Patienten (siehe dazu Kapitel 5.2 Limitationen der Studie).

Allgemein ist festzustellen, dass die hier vorliegende Arbeit die bisher einzige in der Literatur existierende Studie zu Norovirus-Infektionen bei ambulanten Hämodialysepatienten ist. Es wäre wünschenswert, wenn prospektive Studien mit größeren Kollektiven ambulanter Dialysepatienten folgen.

5.1.4 Mortalität des Clostridium- und des Norovirus-Kollektivs

5.1.4.1 Mortalität des Clostridium-Kollektivs

Viele aktuelle Studien berichten, dass die CDI eine schwerwiegende Erkrankung mit hoher Mortalitätsrate ist:

In einer europäischen Studie wird die nosokomial erworbene CDI als eine der häufigsten und schwerwiegendsten im Krankenhaus erworbenen Infektionen genannt. Dabei konnten 8.382 CDI-assoziierte Todesfälle pro Jahr in Europa nachgewiesen werden (Cassini, Plachouras et al. 2016).

Thongprayoon et al. zeigten in einer Metaanalyse, dass das Mortalitätsrisiko bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung oder terminaler Niereninsuffizienz signifikant höher war, wenn die Patienten an einer CDI erkrankt waren (Thongprayoon, Cheungpasitporn et al. 2015). Eine aktuelle Studie aus dem Jahr 2016 wertete Daten aus dem United States Renal Data System (=USRDS) aus und bestätigte ebenfalls ein erhöhtes Mortalitätsrisiko von Dialysepatienten bei Infektionen mit dem Darmpathogen *C. diff.* Dialysepatienten mit einer *C. diff.*-Infektion zeigten ein zweifach höheres Risiko zu Versterben im Vergleich zu Dialysepatienten ohne diese Infektion (Tirath, Tadros et al. 2016).

Innerhalb des Studienzeitraumes der hier vorliegenden Arbeit verstarben insgesamt 37 Patienten des Clostridium-Kollektivs ($37/71 = 52,11\%$). Von den 'CPR'-Patienten starben sieben Patienten ($7/8 = 87,50\%$), von den 'CPE'-Patienten neun Patienten ($9/14 = 64,29\%$) und von den 'CN'-Patienten 21 Patienten ($21/49 = 42,86\%$). Hier wird deutlich, dass die Gruppe der 'CPR'-Patienten, also die Patienten mit CDAD Rezidiv, deskriptiv die höchste Mortalität im Vergleich zu den beiden anderen Patientengruppen zeigte ($87,50\%$ vs. $64,29\%$ und $42,86\%$). Dieser Unterschied zwischen den Mortalitäten der einzelnen Patientengruppen erwies sich auch bei der Kaplan-Meier-Überlebensanalyse als signifikant nach Log-Rank ($p\text{-Wert} = 0,001$). Eine retrospektive amerikanische Kohortenstudie bestätigt diese Beobachtung. 36 % der Patienten mit CDI, die innerhalb von 180 Tagen nach der initialen CDI-Episode starben waren CDI-Rezidiv-Patienten. Im Vergleich dazu verstarben nur 26 % der CDI-Patienten ohne rezidivierende Infektion (Log-Rank $p\text{-Wert} < 0.001$) (Olsen, Yan et al. 2015).

Bei vier 'CP'-Patienten ($4/22 = 18,2\%$) war die CDAD mit einer Mortalität assoziiert. Ein Patient verstarb an einer laborbestätigten *C. diff.*-Kolitis und weitere drei Patienten starben innerhalb von 30 Tagen nach der Diagnose einer CDI. Hier war die Todesursache zweier Patienten eine Sepsis (nicht näher bezeichneter Lokalisation) und bei einem Patienten lag keine Angabe zur Todesursache vor. Man kann nur mutmaßen, dass bei den zwei verstorbenen Patienten mit Todesursache Sepsis die

CDI möglicherweise der Auslöser war. Unabhängig davon bleibt festzuhalten, dass Patienten, deren Immunsystem durch eine vorausgegangene CDAD geschwächt ist, anfälliger für andere Infektionen oder Ereignisse mit Todesfolge sind.

Der Altersdurchschnitt der verstorbenen `CP`-Patienten lag bei $77,60 \pm 7,80$ Jahren und 15 von den insgesamt 16 verstorbenen Patienten (= 93,75 %) waren über 70 Jahre alt. In der Literatur wird ebenfalls berichtet, dass in den USA > 90 % der CDI-Todesfälle ältere Patienten (≥ 65 Jahre) betrifft (Centers for Disease Control and Prevention 2012, Kwon, Olsen et al. 2015).

Angaben aus dem USRDS zufolge sind ca. 15 % der Todesfälle bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz bedingt durch Infektionen, vor allem Bakteriämie bzw. Sepsis und pulmonale Infekte (USRDS 2001, Schmidt. RJ 2016). Auch aktuelle Daten aus dem Japanese Society for Dialysis Therapy Renal Data Registry (= JRDR) berichten, dass Infektionen mit 17,5 % zu den häufigsten Todesursachen bei Dialysepatienten zählen (Wakasugi, Kazama et al. 2016). Die hier aufgeführte Studie erbrachte folgende Ergebnisse: Im Clostridium-Kollektiv ($n = 71$) war eine Sepsis oder Infektion (nicht näher bezeichneter Lokalisation) mit 32,43 % (= 12/37) die häufigste Todesursache. Rechnet man den Patienten, der an einer laborbestätigten C. diff Kolitis verstarb und die vier Patienten, die an einer Pneumonie verstarben zu den zwölf oben genannten Patienten mit Todesursache Sepsis/Infektion (nicht näher bezeichneter Lokalisation) hinzu, liegt die Gesamtrate der Todesursachen für alle Infektionen bei 45,95% (= 17/37) und ist weit höher als die Angaben des USRDS und JRDR. Dies könnte einmal daran liegen, dass das Studienkollektiv der hier vorliegenden Arbeit im Vergleich zu den Dialysepatienten des USRDS oder des JRDR insgesamt ältere und multimorbide Patienten beobachtete. Ein weiterer Grund könnte eine Datenuntererfassung in landesweiten Patientenregistern, wie dem USRDS und dem JRDR sein. Damit kann die Diskrepanz zwischen den Infektionsraten als Todesursache bei Dialysepatienten dieser Studie und den Daten des USRDS bzw. des JRDR erklärt werden.

In zwei retrospektiven Studien konnte gezeigt werden, dass der CCI ein starker Prädiktor für Mortalität bei Dialysepatienten ist (Beddhu, Bruns et al. 2000, Fried, Bernardini et al. 2001). Van Manen et al. bestätigten in ihrer prospektiven Multicenter-Studie ebenfalls, dass der CCI bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz einen adäquaten Vorhersagewert über die Mortalität der Patienten anzeigt (van Manen, Korevaar et al. 2002). Eine chinesische Studie, welche 533 Patienten mit diabetischer Nephropathie untersuchte, bezeichnet den CCI gleichermaßen als valide Methode um die Mortalität eines Studienkollektivs einzuschätzen (Huang, Gou et al. 2014).

Vergleicht man in der hier vorliegenden Arbeit speziell bei den 'CP'-Patienten den Mittelwert des CCI bzw. des CClage der verstorbenen mit dem der überlebenden Studienteilnehmern zeigt sich deskriptiv ein deutlicher Unterschied der Mittelwerte beider Indices. Für den CClage konnte auch ein statistisch signifikantes Ergebnis berechnet werden. Diese deskriptiven und statistisch signifikanten Ergebnisse des CCI und CClage bestätigen, dass C. diff-positive Hämodialysepatienten mit einem CCI über 6 Punkten bzw. einem CClage über 9 Punkten eine erhöhte Mortalität aufzeigen. Diese Ergebnisse werden in der Literatur bestätigt. Di Iorio et al. zeigten in einer deskriptiven Beobachtungsstudie ebenfalls, dass ein CCI von ≥ 6 mit einer hohen Mortalität bei Hämodialysepatienten assoziiert ist. Die Mortalität von Patienten mit einem CCI von 2 Punkten lag bei 0 %. Wohingegen die Mortalität von Patienten mit einem CCI von 6 Punkten bereits bei circa 22 % und bei einem CCI von > 8 Punkten bei circa 26 % lag (Di Iorio, Cillo et al. 2004).

5.1.4.2 Mortalität des Norovirus-Kollektivs

Bernard et al. berichten, dass die Norovirus-assoziierte Mortalität in Deutschland für ≥ 75 -Jährige bei 0,5 / 100.000 liegt (Bernard, Höhne et al. 2014). In einer amerikanischen Studie wurde die Norovirus-Infektion als zweithäufigste Todesursache (nach der CDI) bezogen auf alle Gastroenteritiden in den USA beschrieben. Außerdem wurde eine erhöhte Mortalität während der Wintermonate für Norovirus-Infektionen festgestellt (Hall, Curns et al. 2012).

Innerhalb des Studienzeitraumes der hier vorliegenden Studie verstarben insgesamt 32 Patienten des Norovirus-Kollektivs ($32/70 = 45,71\%$). Der 'NN'-Patient mit der längsten Überlebenszeit unter den verstorbenen 'NN'-Patienten überlebte 84 Monate. Der 'NP'-Patient mit der längsten Überlebenszeit unter den verstorbenen 'NP'-Patienten überlebte 47 Monate. Dieses Ergebnis zeigt rein deskriptiv betrachtet einen Trend für eine erhöhte Mortalität von ambulanten Hämodialysepatienten nach einer Infektion mit Norovirus.

Bei einem Patienten aus dem Norovirus-Kollektiv war eine Norovirus-Infektion als Nebenfund noch am Todestag diagnostiziert worden. Der 75-jährige Patient war unter anderem an einer koronaren Herzkrankheit erkrankt und starb an einer Herzrhythmusstörung. Eine retrospektive Kohortenstudie von Dalrymple et al. konnte einen Zusammenhang zwischen Infektionen und darauf folgenden kardiovaskulären Komplikationen bei Dialysepatienten mit einem Alter ≥ 65 Jahren feststellen (Dalrymple, Mohammed et al. 2011).

5.2 Limitationen der Studie

In der hier präsentierten retrospektiven Studie zeigten sich mehrere Limitationen und Kritikpunkte, die die Aussagekraft der Ergebnisse einschränken könnten:

Der retrospektive Studienansatz der hier vorliegenden Arbeit stellt eine relevante Limitation dar. Während des Studienzeitraumes über 14 Jahre kam es zu einer teilweise lückenhaften und unregelmäßigen Dokumentation der Patientendaten – wie z.B. fehlende Angaben von Körpergewicht/-größe oder Laborwerten. Eine Erfassung zurückliegender Ereignisse stellt außerdem immer einen Mangel in der Datenqualität dar – wie z.B. das Fehlen von genaueren Angaben über den Erkrankungsverlauf oder über Begleitsymptome der Diarrhoe. Durch einen prospektiven Studienansatz wäre eine exaktere Erhebung der für die Studie benötigten Daten möglich gewesen.

Das Patientenkollektiv in dieser Arbeit war mit insgesamt 100 ambulanten Hämodialysepatienten relativ klein. In den einzelnen Gruppen der Kollektive waren die Patientenzahlen daher teilweise sehr gering. Dies schränkt die Aussagekraft der erhobenen Ergebnisse ein. In der Regel ist die Relevanz einer Studie umso höher, je größer die Patientenzahlen der untersuchten Kollektive sind (Trivedi, DeSalvo et al. 2012, Brakemeier, Taxeidi et al. 2016). Um die Ergebnisse der hier vorliegenden Studie weiter zu evaluieren und zu überprüfen sollten größere Patientenzahlen eingeschlossen oder auch ein Vergleich mit Kontrollgruppen durchgeführt werden. Ein möglicher Ansatz die gewünschte Fallzahl von mindestens 100 Patienten pro Kollektiv zu erreichen, wäre zum Beispiel die Auswertung mehrerer deutscher Dialysezentren anhand einer großen Fall-Kohorten-Studie.

Ein möglicher Kritikpunkt dieser Studie war die Verwendung des traditionellen CCI bei ambulanten Hämodialysepatienten. Der CCI-Score wurde ursprünglich für die Analyse der Mortalität von stationären Patienten verwendet. Liu et al. arbeiteten einen Score speziell für Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz aus. Dieser neue Score soll ein Patientenkollektiv, in der die Komorbiditätenrate bedingt durch die Grunderkrankung schon sehr hoch ist, besser bezüglich ihrer Mortalität einschätzen können. Es wurden im Gegensatz zum CCI statt 15 Komorbiditäten nur 10 Komorbiditäten und zusätzlich die primäre Ursache für die Niereninsuffizienz in die Wertung eingerechnet (Liu, Huang et al. 2010). Andere Studien hingegen berichten darüber, dass der CCI sehr wohl ein geeigneter Prädiktor für Mortalität bei Hämodialysepatienten bzw. Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz ist (van Manen, Korevaar et al. 2002, Miskulin, Martin et al. 2004, Rattanasompattikul, Feroze et al. 2012). Es wäre wünschenswert, wenn zukünftige Studien folgen, die den CCI und auch andere Komorbiditätsindices in Bezug auf ihre Aussagekraft zur Mortalität bei ambulanten Hämodialysepatienten prospektiv prüfen.

Die häufig fehlende Dokumentation der Todesursache bei verstorbenen Studienpatienten war eine weitere Limitation der hier vorliegenden Arbeit. Aufgrund fehlender Stuhlbefundergebnisse aus Krankenhausaufenthalten oder aufgrund von unspezifischen oder fehlenden Angaben zur Todesursache (z.B. Infektion nicht näher bezeichneter Lokalisation) konnte die exakte Rate der C. diff-Kolitis bzw. Norovirus-Infektion als Todesursache bzw. als Nebenbefund bei Eintritt des Todes in dieser Arbeit nicht exakt bestimmt werden. Somit konnte über das Outcome einer C. diff-Kolitis bzw. Norovirus-Infektion der ambulanten Hämodialysepatienten nur eine eingeschränkte Aussage getroffen werden.

Der vorzeitige Austritt einiger Patienten aus der Studie, als „lost to follow-up“ bezeichnet, stellt einen weiteren möglichen Kritikpunkt der Studie dar. Durch Zentrumswechsel, Nierentransplantation oder nach Aktenlage unklarem Verbleib konnte nicht von allen Patienten der Verlauf und das Outcome ihrer Infektion analysiert werden. Im gesamten Studienkollektiv waren 17 Patienten vorzeitig aus der Studie ausgeschieden. In zukünftigen Studien könnte durch eine insgesamt höhere Studienpatientenzahl die Gewichtung der Patienten, die vorzeitig aus der Studie austreten geringer ausfallen.

Schließlich stellt die hier angewandte Norovirus-Diagnostik eine weitere Limitation der Arbeit dar. Bei Verdacht auf eine Norovirus-Infektion, wurde von den Ärzten des KfH-Nierenzentrums eine spezielle Norovirus-Diagnostik angefordert. Dann sendete das Synlab-Labor Augsburg die jeweilige Stuhlprobe weiter ins Synlab-Labor Weiden, um dort die Testung auf Noroviren mittels RT-PCR durchführen zu lassen. Es wurde also nur bei schwerwiegendem Verdacht, zum Beispiel bei einer Häufung von Diarrhoe-Erkrankungsfällen in den Wintermonaten, auf eine Norovirus-Infektion hin untersucht. So könnten einige Norovirus-Infektionen der Studienpatienten unbemerkt geblieben sein, da die Stuhlproben nicht standardmäßig auf Norovirus untersucht wurden. Zusätzlich könnten so Patienten, die eigentlich an einer Norovirus-Infektion erkrankt waren, fälschlicherweise in die Patientengruppe mit negativen Stuhlbefunden der Studie aufgenommen worden sein. Der Vergleich der Patienten mit positivem Stuhlbefund mit den Patienten mit negativem Stuhlbefund könnte so abgeschwächt worden sein.

6 Zusammenfassung

Diarrhoe-assoziierte Erreger sind ein zunehmendes klinisches Problem. Bei ambulanten Hämodialysepatienten können sie aufgrund des geschwächten Immunsystems und durch nosokomiale Ausbreitung schwere Erkrankungen, Epidemien und folglich auch eine erhöhte Mortalität herbeiführen. Die Datenlage bezüglich Diarrhoe-assoziierten Erregern bei ambulanten Hämodialysepatienten ist derzeit noch spärlich.

Am KfH-Nierenzentrum Elsenheimerstraße in München-Laim wurden Daten von insgesamt 100 ambulanten Hämodialysepatienten, die im Zeitraum zwischen 01.01.2000 bis 31.01.2014 an Diarrhoe erkrankt waren, retrospektiv untersucht. Dabei wurden insgesamt 209 positive Stuhlbefunde mit neun verschiedenen Erregern erfasst.

Das Ziel der hier vorliegenden Arbeit war es, die Inzidenzen der häufigsten Diarrhoe-assoziierten Erreger im Studienkollektiv zu ermitteln und mögliche klinische Risikofaktoren für Diarrhoe-assoziierte Infektionen zu analysieren. Der Charlson-Komorbiditätsindex (= CCI) wurde für jeden Patienten berechnet und in der Folge evaluiert, ob ein hoher Wert eine Diarrhoe-assoziierte Infektion begünstigt hat. Außerdem wurden die Infektionen in Bezug auf die Mortalität der Studienteilnehmer geprüft und die Aussagekraft des CCI (und des altersadaptierten CCI) bezüglich der Mortalität untersucht.

Im Studienkollektiv stellten sich die *C. diff*-assoziierte Diarrhoe (= CDAD) und die Norovirus-Infektion als die beiden häufigsten Diarrhoe-assoziierten Infektionen heraus. Die Inzidenz der CDAD für den gesamten Studienzeitraum lag bei 22 % und die der Norovirus-Infektion bei 8 %.

Basierend auf den Ergebnissen dieser Studie kann im untersuchten Kollektiv eine klinische Risikoeinschätzung für eine CDAD bei ambulanten Hämodialysepatienten erfolgen. Ein hohes Patientenalter (> 73 Jahre), eine Malignomerkrankung in der Patientenvorgeschichte, ein erhöhter altersadaptierter CCI (> 8,5 Punkten), ein vorheriger Krankenhausaufenthalt (innerhalb von 60 Tagen vor Einsetzen der Diarrhoe) und ein erhöhter CRP-Wert (> 30 mg/l) steigern das Risiko für eine CDAD bei ambulanten Hämodialysepatienten signifikant. Im Gegensatz dazu konnte bei einer Einnahme von Protonenpumpeninhibitoren (= PPI) bei den Studienpatienten eine protektive Wirkung vor einer Infektion mit *C. diff* ermittelt werden. Andere in der Literatur beschriebene Parameter wie eine vorherige Antibiotika-Einnahme oder eine immunsuppressive Therapie stellten sich in dieser Studie statistisch nicht assoziiert mit einer CDAD heraus.

Eine rezidivierende C. diff-Erkrankung betraf in dieser Arbeit vor allem > 78-jährige Patienten. Auch die Patienten, die an Diabetes mellitus litten und die innerhalb der letzten 60 Tage vor Einsetzen der Diarrhoe hospitalisiert waren, zeigten ein höheres Risiko ein C. diff-Rezidiv zu erleiden. Ferner konnte unter Anwendung der Überlebensfunktion nach Kaplan-Meier bewiesen werden, dass eine rezidivierende CDAD die Mortalität der Studienpatienten erheblich steigen lässt. Zusätzlich zeigten Patienten mit einem CCI über 6 Punkten (bzw. einem CClage über 9 Punkten) eine signifikant erhöhte Mortalität.

Für die Norovirus-Infektion bei ambulanten Dialysepatienten konnten aufgrund geringer Fallzahlen keine plausiblen klinisch signifikanten Risikofaktoren ermittelt werden. Aufenthalte in Einrichtungen wie Krankenhäusern oder Pflegeheimen, welche allgemein als größte Risikofaktoren für eine Infektion mit Norovirus gelten, zeigten in der hier vorliegenden Arbeit keine signifikanten Ergebnisse. Die Überlebensfunktion nach Kaplan-Meier zeigte zwar keine statistische Signifikanz, jedoch konnte ein Trend für eine erhöhte Mortalität bei ambulanten Hämodialysepatienten mit einer Norovirus-Infektion beobachtet werden.

Das Risikoprofil von ambulanten Hämodialysepatienten bei einer Norovirus-Infektion ist somit schwer einschätzbar und die Studie konnte keine Prädisposition feststellen, durch welche eine besondere Gefährdung für eine Norovirus-Infektion besteht. Dies macht umso mehr deutlich, wie wichtig die Prävention einer Norovirus-Infektion und die Schutzmaßnahmen bei einer Norovirus-Epidemie in Dialysezentren und auch anderen Gesundheitseinrichtungen sind.

Zukünftige prospektive Studien müssen zeigen, ob sich das in dieser Arbeit ausgearbeitete Risikoprofil ambulanter Hämodialysepatienten insbesondere für eine CDAD bestätigen lässt.

Außerdem sollte auf der Grundlage des Charlson-Komorbiditätsindex ein speziell für ambulante Hämodialysepatienten überarbeitetes Score-System entwickelt werden, um eine bessere Einschätzung des Zusammenhanges zwischen Komorbiditäten und der Mortalität bei Infektionen mit C. diff bzw. Norovirus zu erzielen.

7 Literaturverzeichnis

- Ambert-Balay, K., et al. (2005). "Characterization of new recombinant noroviruses." *Journal of clinical microbiology* 43(10): 5179-5186.
- Arvand, M., et al. (2012). "High prevalence of *Clostridium difficile* colonization among nursing home residents in Hesse, Germany." *PloS one* 7(1): e30183.
- Aseeri, M., et al. (2008). "Gastric acid suppression by proton pump inhibitors as a risk factor for *clostridium difficile*-associated diarrhea in hospitalized patients." *Am J Gastroenterol* 103(9): 2308-2313.
- Bartlett, J. G., et al. (1978). "Antibiotic-associated pseudomembranous colitis due to toxin-producing clostridia." *N Engl J Med* 298(10): 531-534.
- Beddhu, S., et al. (2000). "A simple comorbidity scale predicts clinical outcomes and costs in dialysis patients." *The American journal of medicine* 108(8): 609-613.
- Belliot, G., et al. (2014). "The burden of norovirus gastroenteritis: an important foodborne and healthcare - related infection." *Clinical Microbiology and Infection* 20(8): 724-730.
- Bernard, H., et al. (2014). "Epidemiology of norovirus gastroenteritis in Germany 2001–2009: eight seasons of routine surveillance." *Epidemiology and infection* 142(01): 63-74.
- Bernard, H., et al. (2014). "Estimating the under-reporting of norovirus illness in Germany utilizing enhanced awareness of diarrhoea during a large outbreak of shiga toxin-producing *E. coli* o104: H4 in 2011—a time series analysis." *BMC infectious diseases* 14(1): 116.
- Betjes, M. G. (2013). "Immune cell dysfunction and inflammation in end-stage renal disease." *Nature Reviews Nephrology* 9(5): 255-265.
- Bhangu, S., et al. (2010). "Mortality and risk stratification in patients with *Clostridium difficile* - associated diarrhoea." *Colorectal Disease* 12(3): 241-246.
- Biedermann, L. and G. Rogler (2014). "*Clostridium-difficile*-Kolitis." *Der Gastroenterologe* 9(4): 350-359.
- Bok, K. and K. Y. Green (2012). "Norovirus gastroenteritis in immunocompromised patients." *New England Journal of Medicine* 367(22): 2126-2132.
- Brakemeier, S., et al. (2016). "Clinical outcome of norovirus infection in renal transplant patients." *Clinical Transplantation* 30(10): 1283-1293.
- Büttgen, S., et al. (2008). "Efficacy of surface and instrument disinfectants with sporicidal claims against spores of *Clostridium difficile* ribotype 027." *Hygiene und Medizin* 33: 194-200.

Carpenter, B., et al. (2015). "Identifying factors impacting recurrent *Clostridium difficile* infection and development of a risk evaluation tool." *Pharmacotherapy: The Journal Of Human Pharmacology And Drug Therapy* 35(11): e276.

Cassini, A., et al. (2016). "Burden of Six Healthcare-Associated Infections on European Population Health: Estimating Incidence-Based Disability-Adjusted Life Years through a Population Prevalence-Based Modelling Study." *PLoS Med* 13(10): e1002150.

Caul, E. O. (1994). "Small round structured viruses: airborne transmission and hospital control." *The lancet* 343(8908): 1240-1242.

Centers for Disease Control and Prevention, C. (2007). "Norovirus outbreak associated with ill food-service workers--Michigan, January-February 2006." *MMWR. Morbidity and mortality weekly report* 56(46): 1212.

Centers for Disease Control and Prevention, C. (2012). "Vital signs: preventing *Clostridium difficile* infections." *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 61(9): 157-162.

Charlson, M. E., et al. (1987). "A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation." *Journal of chronic diseases* 40(5): 373-383.

Chitnis, A. S., et al. (2013). "Epidemiology of community-associated *Clostridium difficile* infection, 2009 through 2011." *JAMA Intern Med* 173(14): 1359-1367.

Chung, M., et al. (2016). "Impact of malignancy on *Clostridium difficile* infection." *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*: 1-6.

Cohen, S. H., et al. (2010). "Clinical practice guidelines for *Clostridium difficile* infection in adults: 2010 update by the society for healthcare epidemiology of America (SHEA) and the infectious diseases society of America (IDSA)." *Infection Control & Hospital Epidemiology* 31(05): 431-455.

Cornely, O. A., et al. (2012). "Treatment of first recurrence of *Clostridium difficile* infection: fidaxomicin versus vancomycin." *Clinical Infectious Diseases* 55(suppl 2): S154-S161.

Cunney, R. J., et al. (1998). "*Clostridium difficile* colitis associated with chronic renal failure." *Nephrol Dial Transplant* 13(11): 2842-2846.

D'Agostino, R. B., et al. (2014). "Risk estimation for recurrent *Clostridium difficile* infection based on clinical factors." *Clinical Infectious Diseases*: ciu107.

Dalrymple, L. S., et al. (2011). "Risk of cardiovascular events after infection-related hospitalizations in older patients on dialysis." *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 6(7): 1708-1713.

Davies, K. A., et al. (2014). "Underdiagnosis of *Clostridium difficile* across Europe: the European, multicentre, prospective, biannual, point-prevalence study of *Clostridium*

difficile infection in hospitalised patients with diarrhoea (EUCLID)." *The Lancet infectious diseases* 14(12): 1208-1219.

DePestel, D. D. and D. M. Aronoff (2013). "Epidemiology of *Clostridium difficile* infection." *Journal of pharmacy practice* 26(5): 464-475.

Di Iorio, B., et al. (2004). "Charlson Comorbidity Index is a predictor of outcomes in incident hemodialysis patients and correlates with phase angle and hospitalization." *International journal of artificial organs* 27(4): 330-336.

Di Iorio, B., et al. (2004). "Charlson Comorbidity Index is a predictor of outcomes in incident hemodialysis patients and correlates with phase angle and hospitalization." *Int J Artif Organs* 27(4): 330-336.

Do, A. N., et al. (1998). "Risk factors for early recurrent *Clostridium difficile*-associated diarrhea." *Clinical Infectious Diseases* 26(4): 954-959.

Dubberke, E. R., et al. (2007). "*Clostridium difficile*—associated disease in a setting of endemicity: identification of novel risk factors." *Clinical Infectious Diseases* 45(12): 1543-1549.

Durisch, N. and N. Mueller (2014). "Norovirus-Gastroenteritis." *Der Gastroenterologe* 9(4): 360-365.

Eleftheriadis, T., et al. (2007). Basic science and dialysis: disturbances of acquired immunity in hemodialysis patients. *Seminars in dialysis*, Wiley Online Library.

Elliott, B., et al. (2007). "*Clostridium difficile* - associated diarrhoea." *Internal medicine journal* 37(8): 561-568.

Eser, A., et al. (2012). "Probiotika in der Prävention der Antibiotika-induzierten Diarrhö." *Zeitschrift für Gastroenterologie* 50(10): 1089-1095.

Esteban-Vasallo, M., et al. (2016). "Age and gender differences in *Clostridium difficile*-related hospitalization trends in Madrid (Spain) over a 12-year period." *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases* 35(6): 1037-1044.

Eyre, D. W., et al. (2012). "Predictors of first recurrence of *Clostridium difficile* infection: implications for initial management." *Clinical Infectious Diseases* 55(suppl 2): S77-S87.

Faleck, D. M., et al. (2016). "Proton Pump Inhibitors Do Not Increase Risk for *Clostridium difficile* Infection in the Intensive Care Unit." *Am J Gastroenterol*.

Fekety, R., et al. (1997). "Recurrent *Clostridium difficile* diarrhea: characteristics of and risk factors for patients enrolled in a prospective, randomized, double-blinded trial." *Clinical Infectious Diseases* 24(3): 324-333.

Fenner, L., et al. (2008). "Rapid and reliable diagnostic algorithm for detection of *Clostridium difficile*." *Journal of clinical microbiology* 46(1): 328-330.

Freedberg, D. E., et al. (2015). "Proton pump inhibitors alter specific taxa in the human gastrointestinal microbiome: a crossover trial." *Gastroenterology* 149(4): 883-885. e889.

Frei, U. and H. Schober-Halstenberg (2006). "Nierenersatztherapie in Deutschland." Bericht über dialysebehandlung und nierentransplantation in Deutschland 2007: 2008.

Fried, L., et al. (2001). "Charlson comorbidity index as a predictor of outcomes in incident peritoneal dialysis patients." *American journal of kidney diseases* 37(2): 337-342.

Friedman, H. S., et al. (2014). "A retrospective analysis of clinical characteristics, hospitalization, and functional outcomes in residents with and without *Clostridium difficile* infection in US long-term care facilities." *Current medical research and opinion* 30(6): 1121-1130.

Füeßl, H. S. (2005). "Chronische Durchfallerkrankungen." *Medizinische Klinik* 100(9): 569-576.

Garey, K., et al. (2008). "Meta-analysis to assess risk factors for recurrent *Clostridium difficile* infection." *Journal of Hospital infection* 70(4): 298-304.

Gerding, D. N., et al. (2008). "Treatment of *Clostridium difficile* infection." *Clinical Infectious Diseases* 46(Supplement 1): S32-S42.

Gesundheitsberichterstattung des Bundes, g. (2006). *Dialysepatienten in Deutschland (1996-2006)*, Robert-Koch-Institut.

Gesundheitsberichterstattung des Bundes, g. (2013). *Behandlungsverfahren bei Dialysepatientinnen und -patienten in Deutschland (2010-2013)*, Robert-Koch-Institut.

Ghosh, N., et al. (2016). "Viral associated diarrhea in immunocompromised and cancer patients at a large comprehensive cancer center: a 10-year retrospective study." *Infectious Diseases*: 1-7.

Girndt, M., et al. (2016). "Prävalenz der eingeschränkten Nierenfunktion."

Hall and O'Toole (1935). "Intestinal Flora in New-Born Infants with a Description of a New Pathogenic Anaerobe *Bacillus Difficilis*." *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine* 1935(2): 390.

Hall, A. J., et al. (2012). "The roles of *Clostridium difficile* and norovirus among gastroenteritis-associated deaths in the United States, 1999-2007." *Clin Infect Dis* 55(2): 216-223.

Hardt, C., et al. (2008). "Univariate and multivariate analysis of risk factors for severe *Clostridium difficile*-associated diarrhoea: importance of co-morbidity and serum C-reactive protein." *World J Gastroenterol* 14(27): 4338-4341.

- Heidemann, C., et al. (2013). "Prävalenz und zeitliche Entwicklung des bekannten Diabetes mellitus." Bundesgesundheitsblatt-Gesundheitsforschung-Gesundheitsschutz 56(5-6): 668-677.
- Hikone, M., et al. (2015). "Risk factors for recurrent hospital-acquired *Clostridium difficile* infection in a Japanese university hospital." Clinical and experimental gastroenterology 8: 191.
- Himmelfarb, J. and T. A. Ikizler (2010). "Hemodialysis." N Engl J Med 363(19): 1833-1845.
- Huang, H., et al. (2014). "Risk factors of *Clostridium difficile* infections among patients in a university hospital in Shanghai, China." Anaerobe 30: 65-69.
- Huang, Y.-q., et al. (2014). "Charlson comorbidity index helps predict the risk of mortality for patients with type 2 diabetic nephropathy." Journal of Zhejiang University Science B 15(1): 58-66.
- Janarthanan, S., et al. (2012). "*Clostridium difficile*-associated diarrhea and proton pump inhibitor therapy: a meta-analysis." Am J Gastroenterol 107(7): 1001-1010.
- Jansen, P. D. P., et al. (2014). "Entwicklung infektiöser Gastroenteritiden in Deutschland." Der Gastroenterologe 9(4): 342-349.
- Johnson, S. (2009). "Recurrent *Clostridium difficile* infection: a review of risk factors, treatments, and outcomes." Journal of Infection 58(6): 403-410.
- Kampf, G. (2008). "*Clostridium difficile*—was ist für eine effektive Desinfektion." Hygiene und Medizin 33: 153-159.
- Kapikian, A. Z., et al. (1972). "Visualization by immune electron microscopy of a 27-nm particle associated with acute infectious nonbacterial gastroenteritis." Journal of virology 10(5): 1075-1081.
- Kaufman, S. S., et al. (2014). "Treatment of norovirus infections: Moving antivirals from the bench to the bedside." Antiviral Res 105C: 80-91.
- Keddis, M. T., et al. (2012). *Clostridium difficile* infection in patients with chronic kidney disease. Mayo Clin Proc, Elsevier.
- Kelly, C. P. and J. T. LaMont (2014). *Clostridium difficile* in adults UpToDate.
- Khanna, S., et al. (2012). "The epidemiology of community-acquired *Clostridium difficile* infection: a population-based study." Am J Gastroenterol 107(1): 89-95.
- Kim, J. H., et al. (2011). "*Clostridium difficile* infection in a long-term care facility: hospital-associated illness compared with long-term care-associated illness." Infection Control & Hospital Epidemiology 32(07): 656-660.

- Kist, M. (2007). "Clostridium difficile-assozierte Diarrhöe." *Krankenhausthygiene* up2date 2(04): 301-316.
- Kuijper, E., et al. (2006). "Emergence of Clostridium difficile - associated disease in North America and Europe." *Clinical Microbiology and Infection* 12(s6): 2-18.
- Kuijper, E. J., et al. (2006). "Emergence of Clostridium difficile-associated disease in North America and Europe." *Clin Microbiol Infect* 12 Suppl 6: 2-18.
- Kurti, Z., et al. (2015). "Burden of Clostridium difficile infection between 2010 and 2013: Trends and outcomes from an academic center in Eastern Europe." *World journal of gastroenterology* 21(21): 6728-6735.
- Kwon, J. H., et al. (2015). "The morbidity, mortality, and costs associated with Clostridium difficile infection." *Infect Dis Clin North Am* 29(1): 123-134.
- LaMont, T. (2016). *Clostridium difficile in adults: Epidemiology, microbiology, and pathophysiology*, UpToDate.
- Lankisch, P. G., et al. (2006). "Leitsymptom Diarrhö." *Dtsch Arztebl* 103: A261-269.
- Lee, B. E., et al. (2008). "Chronic norovirus and adenovirus infection in a solid organ transplant recipient." *The Pediatric infectious disease journal* 27(4): 360-362.
- Liu, J., et al. (2010). "An improved comorbidity index for outcome analyses among dialysis patients." *Kidney international* 77(2): 141-151.
- Loo, V. G., et al. (2005). "A predominantly clonal multi-institutional outbreak of Clostridium difficile-associated diarrhea with high morbidity and mortality." *New England Journal of Medicine* 353(23): 2442-2449.
- Lopman, B. A., et al. (2004). "Clinical manifestation of norovirus gastroenteritis in health care settings." *Clinical Infectious Diseases* 39(3): 318-324.
- Lowe, D. O., et al. (2006). "Proton Pump Inhibitors and Hospitalization for Clostridium Difficile—Associated Disease: A Population-Based Study." *Clinical Infectious Diseases* 43(10): 1272-1276.
- Lübbert, C., et al. (2014). "Clostridium difficile infection: guideline-based diagnosis and treatment." *Dtsch Arztebl Int* 111(43): 723-731.
- Marwick, C. A., et al. (2013). "Community-associated Clostridium difficile infection among older people in Tayside, Scotland, is associated with antibiotic exposure and care home residence: cohort study with nested case-control." *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 68(12): 2927-2933.
- Mattner, F., et al. (2006). "Risk groups for clinical complications of norovirus infections: an outbreak investigation." *Clinical Microbiology and Infection* 12(1): 69-74.

- McDonald, E. G., et al. (2015). "Continuous proton pump inhibitor therapy and the associated risk of recurrent *Clostridium difficile* infection." *JAMA Intern Med* 175(5): 784-791.
- McDonald, L. C., et al. (2005). "An epidemic, toxin gene-variant strain of *Clostridium difficile*." *New England Journal of Medicine* 353(23): 2433-2441.
- Mettang, T. and U. Kuhlmann (2015). *Nephrologie: Pathophysiologie - Klinik - Nierenersatzverfahren. Chronische Niereninsuffizienz*, Thieme. 6: 308-380.
- Miskulin, D. C., et al. (2004). "Predicting 1 year mortality in an outpatient haemodialysis population: a comparison of comorbidity instruments." *Nephrology Dialysis Transplantation* 19(2): 413-420.
- Moeller, M., et al. (2007). "Alltagsprobleme im Umgang mit terminal niereninsuffizienten Patienten." *Der Internist* 48(8): 795-803.
- Mounts, A. W., et al. (2000). "Cold weather seasonality of gastroenteritis associated with Norwalk-like viruses." *Journal of Infectious Diseases* 181(Supplement 2): S284-S287.
- Niemczyk, M., et al. (2004). "Infections caused by *clostridium difficile* in kidney or liver graft recipients." *Annals of transplantation* 10(2): 70-74.
- Nürnberg, M., et al. (2012). "*Clostridium-difficile*-assoziierte Diarrhö (CDAD) – ein zunehmendes Problem im Krankenhausalltag." *Endoskopie heute* 25(03): 190-193.
- Olsen, M. A., et al. (2015). "Recurrent *Clostridium difficile* infection is associated with increased mortality." *Clinical Microbiology and Infection* 21(2): 164-170.
- Ortega, N. and S. Rampini (2013). "[Infectious diarrhea - key reflections for approaching this problem]." *Praxis (Bern 1994)* 102(11): 657-665.
- Pham, V. P., et al. (2015). "Age-stratified treatment response rates in hospitalized patients with *Clostridium difficile* infection treated with metronidazole." *Antimicrobial agents and chemotherapy* 59(10): 6113-6116.
- Phatharacharukul, P., et al. (2015). "The Risks of Incident and Recurrent *Clostridium difficile*-Associated Diarrhea in Chronic Kidney Disease and End-Stage Kidney Disease Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis." *Digestive diseases and sciences* 60(10): 2913-2922.
- Poutanen, S. M. and A. E. Simor (2004). "*Clostridium difficile*-associates diarrhea in adults." *Canadian Medical Association Journal* 171: 19, 27, 33, 45, 47.
- Punni, E., et al. (2015). "Is obesity a risk factor for *Clostridium difficile* infection?" *Obesity research & clinical practice* 9(1): 50-54.

Rattanasompattikul, M., et al. (2012). "Charlson comorbidity score is a strong predictor of mortality in hemodialysis patients." *International urology and nephrology* 44(6): 1813-1823.

Robert-Koch-Institut (2008). "Epidemiologisches Bulletin 15/2008, Clostridium difficile: Zum Stand der Meldungen schwer verlaufender Infektionen in Deutschland." 117-122.

Robert-Koch-Institut (2012). Epidemiologisches Bulletin 41/2012, Großer Gastroenteritis-Ausbruch durch eine Charge mit Noroviren kontaminierter Tiefkühlerdbeeren in Kinderbetreuungseinrichtungen und Schulen in Ostdeutschland, 09 – 10/2012: 414-417.

Robert-Koch-Institut (2013). Epidemiologisches Bulletin 25/2013, Schwer verlaufende Clostridium-difficile-Infektionen: IfSG-Surveillancedaten von 2011 und 2012: 233-237.

Robert-Koch-Institut (2013). "Epidemiologisches Bulletin 26/2013, Aktuelles zur Epidemiologie von Clostridium difficile." 241-244.

Robert-Koch-Institut (2014). Epidemiologisches Bulletin 27/2014, Schwer verlaufende Clostridium-difficile-Infektionen: IfSG-Surveillancedaten von 2013: 234.

Robert-Koch-Institut (2014). Epidemiologisches Bulletin 27/2014, Schwer verlaufende Clostridium-difficile-Infektionen: IfSG-Surveillancedaten von 2013: 233-240.

Robert-Koch-Institut (2014). Infektionsepidemiologisches Jahrbuch 2014, Robert-Koch-Institut: 36.

Robert-Koch-Institut (2015). Infektionsepidemiologisches Jahrbuch 2015, Robert-Koch-Institut: 177 -181.

Robert-Koch-Institut, K. f. K. u. I. (2008). RKI-Ratgeber für Ärzte – Norovirus, RKI.

Robert-Koch-Institut, K. f. K. u. I. (2016). RKI-Ratgeber für Ärzte – Clostridium difficile, RKI.

Roddie, C., et al. (2009). "Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation and norovirus gastroenteritis: a previously unrecognized cause of morbidity." *Clinical Infectious Diseases* 49(7): 1061-1068.

Rodríguez-Pardo, D., et al. (2013). "Epidemiology of Clostridium difficile infection and risk factors for unfavorable clinical outcomes: results of a hospital-based study in Barcelona, Spain." *Journal of clinical microbiology* 51(5): 1465-1473.

Roos-Weil, D., et al. (2011). "Impact of norovirus/sapovirus-related diarrhea in renal transplant recipients hospitalized for diarrhea." *Transplantation* 92(1): 61-69.

Rosen, R., et al. (2015). "16S community profiling identifies proton pump inhibitor related differences in gastric, lung, and oropharyngeal microflora." *The Journal of pediatrics* 166(4): 917-923.

- Rupnik, M., et al. (2009). "Clostridium difficile infection: new developments in epidemiology and pathogenesis." *Nature Reviews Microbiology* 7(7): 526-536.
- Schmidt, R. J., D., FACP, Jean L Holley, MD, FACP (2016). Non-access-related infections in chronic dialysis patients, UpToDate.
- Schneider, T., et al. (2005). "Norovirusinfektion–häufigste Ursache akuter Gastroenteritiden in den Wintermonaten." *Deutsches Ärzteblatt* 102: B2153-B2157.
- Shivashankar, R., et al. (2014). "Clinical predictors of recurrent Clostridium difficile infection in out - patients." *Alimentary pharmacology & therapeutics* 40(5): 518-522.
- Spencer, R. C. (1998). "The role of antimicrobial agents in the aetiology of Clostridium difficile-associated disease." *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 41(suppl 3): 21-27.
- Stallmach, A., et al. (2015). "Diagnostik und Therapie infektiöser Durchfallerkrankungen." *Der Internist* 56(12): 1353-1360.
- Stelzmueller, I., et al. (2007). "Clostridium difficile colitis in solid organ transplantation—a single-center experience." *Digestive diseases and sciences* 52(11): 3231-3236.
- Thomas, C., et al. (2002). "Clostridium difficile-associated diarrhea: epidemiological data from Western Australia associated with a modified antibiotic policy." *Clinical Infectious Diseases* 35(12): 1457-1462.
- Thongprayoon, C., et al. (2015). "High mortality risk in chronic kidney disease and end stage kidney disease patients with Clostridium difficile infection: a systematic review and meta-analysis." *Journal of nature and science* 1(4).
- Tirath, A., et al. (2016). "Clostridium difficile infection in dialysis patients." *Journal of Investigative Medicine: jim-2016-000183*.
- Treanor, J. (2014). Epidemiology, clinical manifestations and diagnosis of norovirus and related viruses, UpToDate.
- Trivedi, T. K., et al. (2012). "Hospitalizations and mortality associated with norovirus outbreaks in nursing homes, 2009-2010." *JAMA* 308(16): 1668-1675.
- USRDS, U. S. R. D. S. (2001). "Survival, mortality and causes of death." *American Journal of Nephrology* 38.
- van Manen, J. G., et al. (2002). "How to adjust for comorbidity in survival studies in ESRD patients: a comparison of different indices." *American journal of kidney diseases* 40(1): 82-89.
- Vogelmann, D. R. (2010). "Infektiöse Diarrhö: Entzündlich oder nichtentzündlich?" *Der Gastroenterologe* 6: 549-559.

- Vonberg, R.-P., et al. (2007). "Clostridium difficile in discharged inpatients, Germany." *Emerg Infect Dis* 13(1): 179.
- Vonberg, R. P., et al. (2007). "Clostridium difficile in discharged inpatients, Germany." *Emerg Infect Dis* 13(1): 179-180.
- Wakasugi, M., et al. (2016). "Mortality trends among Japanese dialysis patients, 1988–2013: a joinpoint regression analysis." *Nephrology Dialysis Transplantation* 31(9): 1501-1507.
- Weinke, T. and I. Liebold (2014). "Reisediarrhö." *Der Gastroenterologe* 9(4): 366-371.
- Weinstein, R. A., et al. (2008). "Gastrointestinal flu: norovirus in health care and long-term care facilities." *Clinical Infectious Diseases* 47(9): 1202-1208.
- Weis, S. and M. Grimm (2011). "Nosokomiale Diarrhö." *Der Internist* 52(2): 167-178.
- Weis, S., et al. (2014). "Clostridium-difficile-Infektionen (CDI) im Wandel der Zeit—ein Thema nur für den Internisten?" *Zentralblatt für Chirurgie-Zeitschrift für Allgemeine, Viszeral-, Thorax-und Gefäßchirurgie* 139(04): 460-468.
- Wenisch, J., et al. (2012). "Hospital-acquired Clostridium difficile infection: determinants for severe disease." *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases* 31(8): 1923-1930.
- West, M., et al. (1999). "Clostridium difficile colitis after kidney and kidney - pancreas transplantation." *Clinical Transplantation* 13(4): 318-323.
- Wilcox, M. H., et al. (2008). "A case-control study of community-associated Clostridium difficile infection." *J Antimicrob Chemother* 62(2): 388-396.
- Xue, Y., et al. (2015). "Epidemiology of norovirus infections among diarrhea outpatients in a diarrhea surveillance system in Shanghai, China: a cross-sectional study." *BMC infectious diseases* 15(1): 183.

Anhang

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Anzahl der Dialysepatienten in Deutschland von 1997 bis 2013, nach Angaben der Gesundheitsberichterstattung des Bundes (Gesundheitsberichterstattung des Bundes 2006, Gesundheitsberichterstattung des Bundes 2013).....	4
Tabelle 2: Häufigste bakterielle, virale und parasitäre Durchfallerreger in Deutschland, in Klammern: Erkrankungsfälle im Jahr 2014/ * Schwer verlaufende Clostridium-difficile-Infektionen 2013 (Robert-Koch-Institut 2014, Robert-Koch-Institut 2014).....	5
Tabelle 3: Kriterien für eine schwere CDI ,modifiziert nach RKI, Ratgeber für Ärzte – Clostridium difficile (Robert-Koch-Institut 2016).....	8
Tabelle 4: Therapieschema der C. diff-Infektion, modifiziert nach Empfehlung des RKI und UpToDate (Kelly and LaMont 2014, Robert-Koch-Institut 2016) DANl = Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz, GFR = Glomeruläre Filtrationsrate in ml/min, p.o.= per os Einnahme, i.v. = intravenöse Gabe	11
Tabelle 5: Einteilung der Vergleichskollektive	20
Tabelle 6: Demographische Parameter	21
Tabelle 7: Parameter des Charlson-Komorbiditätsindexes	22
Tabelle 8: Punktescore für das Alter beim altersadjustierten Charlson-Komorbiditätsindex	23
Tabelle 9: Renale Grunderkrankungen	24
Tabelle 10: Erregerspektrum mit Anzahl der positiven Stuhlbefunde bei ambulanten Hämodialysepatienten mit Leitsymptom Diarrhoe, KfH-Nierenzentrums München-Laim, Beobachtungszeitraum: 01.01.2000–31.01.2014	26
Tabelle 11: Patientenzahlen der Kohorten und Untergruppen, *= Mehrfachinfektion, **= Doppelinfektionen, ***= mehrfach negativ getestet	28
Tabelle 12: Patientenzahlen der Vergleichskollektive	29
Tabelle 13: Z.n. Malignomerkrankungen der Hämodialysepatienten.....	30
Tabelle 14: Übersicht über die gastroenterologischen Vorerkrankungen der Hämodialysepatienten	31
Tabelle 15: Übersicht der CCI- und CClage-Punktescores	32
Tabelle 16: Übersicht der klinischen Parameter des Clostridium-Kollektivs – χ^2 -Test, *= statistisch signifikante Parameter, p-Wert < 0,05.....	33

Tabelle 17: Übersicht der klinischen Parameter des Clostridium-Kollektivs – Mann-Whitney U-Test, *= signifikante Parameter, p-Wert < 0,05, angegeben sind Mittelwerte ± Standardabweichungen	34
Tabelle 18: Übersicht der Laborparameter des Clostridium-Kollektivs, *= signifikante Laborparameter, p-Wert < 0,05, angegeben sind Mittelwerte ± Standardabweichungen	34
Tabelle 19: Altersverteilung des Clostridium-Kollektivs	35
Tabelle 20: Übersicht der klinischen Parameter den 'CPR'-, 'CPE'- und 'CN'-Patienten, *= signifikante Parameter, p-Wert < 0,05, **= T-Test kann nur zwei Variablen prüfen, angegeben sind Mittelwerte ± Standardabweichungen	41
Tabelle 21: Übersicht der klinischen Parameter des Norovirus-Kollektivs – χ^2 -Test, *= signifikanter Parameter, p-Wert < 0,05	45
Tabelle 22: Übersicht der klinischen Parameter des Norovirus-Kollektivs – T-Test und Mann-Whitney U-Test, angegeben sind Mittelwerte ± Standardabweichung	46
Tabelle 23: Übersicht der Laborparameter des Norovirus-Kollektivs, angegeben sind Mittelwerte ± Standardabweichung.....	46

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Algorithmus für den Nachweis von C. diff, modifiziert nach Fenner et al. 2008, Journal of Clinical Microbiology (Fenner, Widmer et al. 2008)	9
Abbildung 2: Übermittelte laborbestätigte C. diff-Infektionen mit schwerem Verlauf nach Meldejahr (ohne Sachsen), 2008–2013 (Robert-Koch-Institut 2014)	12
Abbildung 3: Übersicht über die Kohorten und Untergruppen	19
Abbildung 4: Übersicht über die Mortalität des 'Clostridium-Kollektivs'	38
Abbildung 5: Überlebensfunktion nach Kaplan-Meier des Clostridium-Kollektivs, Log-Rank=0,063, die roten Markierungen zeigen die medianen Überlebenszeiten der 'CP'- bzw. der 'CN'-Patienten bei 26 bzw. 36 Monaten	40
Abbildung 6: Überlebenskurve 'CPR'/'CPE'/'CN', Log-Rank=0,001, die roten Markierungen zeigen die Überlebenswahrscheinlichkeiten nach 20 Monaten und die braunen Markierungen zeigen die Überlebenswahrscheinlichkeiten nach 60 Monaten an	43
Abbildung 7: Überlebensfunktion nach Kaplan-Meier des Norovirus-Kollektivs, Log-Rank = 0,663, die rote Markierung zeigt die mediane Überlebenszeit der 'NN'-Patienten bei 36 Monaten	49

Abkürzungsverzeichnis

BMI = Body-Mass-Index

CDAD = C. diff-assozierte Diarrhoe

CCI = Charlson-Komorbiditätsindex

CClage = altersadaptierter Charlson-Komorbiditätsindex

C. diff = Clostridium difficile

CDI = C. diff-Infektion

`CN` = `Clostridium negativ`

`CP` = `Clostridium positiv`

`CPE` = `Clostridium positiv Einmal`

`CPR` = `Clostridium positiv Rezidiv`

DANI = Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz

DEGS1 = Deutscher Erwachsenen-Gesundheits-Survey 2008-2011

DISweb = webbasiertes Dialyse-Informationssystem, Knowledgepark AG München

EIA = Enzymimmunoassay

GDH-Ag-EIA = Glutamat-Dehydrogenase-Antigen-Enzymimmunoassay

IBE = Institut für medizinische Informationsverarbeitung, Biometrie & Epidemiologie

JRDR = Japanese Society for Dialysis Therapy Renal Data Registry

KfH = Kuratorium für Dialyse und Nierentransplantation e.V.

`NN` = `Norovirus negativ`

`NP` = `Norovirus positiv`

PPI = Protonenpumpeninhibitoren

RT-PCR = Reverse-Transkriptase-Polymerasekettenreaktion

SPSS Statistics = IBM Statistical Package for the Social Sciences

USRDS = United States Renal Data System

Danksagung

Mein ausdrücklicher Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Holger Schmid für die Themenstellung, die Hilfe bei der Einführung in die wissenschaftliche Arbeit und die kompetente Betreuung.

Besonders danken möchte ich meiner Familie, der ich diese Arbeit widme. Sie haben mich stets begleitet, moralisch unterstützt und inspiriert.

Mein großer Dank gilt Micki, Werner und Alex für die Unterstützung bei der Gestaltung der Arbeit.

Meiner Mutter danke ich sehr, dass sie mir meinen Lebensweg bis hierher ermöglicht und mich in allem unterstützt hat. Sie war immer für mich da und stand mir stets mit Rat und Tat zur Seite.

Zuletzt möchte ich meinem verstorbenen Vater Danke sagen. Seine Liebe und sein Vertrauen in mein Handeln haben mich als Kind, Jugendliche und auch wieder bei dieser Arbeit motiviert.

Eidesstattliche Erklärung

Christina Geiger

Vorname, Name

Ich erkläre hiermit an Eides statt,
dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema:

Diarrhoe-assoziierte Erreger bei ambulanten Hämodialysepatienten

selbstständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, 11.01.2018

Unterschrift Doktorandin